Aus dem Pathologischen Institut der Freien Universität Berlin
Klinikum Westend
Kom.- Direktor: Prof. Dr. H.-G. Schiemer

Morphometrische Untersuchungen an Hypophysen in Altersabhängigkeit

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Paul-Otto Forstreuter
Dewitz

1972

Aus dem Pathologischen Institut der Freien Universität Berlin
Klinikum Westend
Kom.- Direktor: Prof. Dr. H.-G. Schiemer

Morphometrische Untersuchungen an Hypophysen in Altersabhängigkeit

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Paul-Otto Forstreuter
Dewitz

Referent: Professor Dr. med. Hans-Georg Schiemer

Korreferent: Professor Dr. med. Jorge Cervós-Navarro

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 18. Dezember 1972

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Inhaltsangabe

		Seite
I.	Einleitung	5
II.	Fertigstellung der Präparate	8
	1. Fixierung und Einbettung	8
	2. Schnittdicke	9
	3. Färben und Eindecken der Präparate	9
	4. Histologische Fehlerdiskussion	11
III.	Methodik der zytometrischen Untersuchungen	13
	1. Theoretische Grundlagen	13
	2. Projektion und Planimetrierung	14
	3. Parameter der Untersuchungen	16
	4. Einteilung in Altersgruppen	17
IV.	Vorstellung der zur Untersuchung gelangten Fälle	19
	1. Typische histologische Bilder von Hypophysen in den fünf Altersgruppen	26
V.	Die Untersuchungsergebnisse	28
	1. Kerne und Zytoplasma Diskussion der Ergebnisse	28
	2. Kernplasmarelation Diskussion der Ergebnisse	32
VI.	Untersuchung der Gewichts-und Volumenverhältnisse an Hypophysen in Altersabhängigkeit	37
	1. Methodik .	37
	2. Die Ergebnisse der Gewichts- und Volumenbestimmungen	39

Seite

3. Die Entwicklung des Gewichts in Altersabhängigkeit 40
4. Die Volumenrelation Adeno-/Neurohypophyse 42
5. Ergebnisse und Fehlerdiskussion für Teil VI 43

VII. Beziehungen zwischen Morphologie und Endokrinologie 45

1. Ausgangspunkt der Untersuchung 45
2. Betrachtung der eigenen Meßwerte in Hinsicht auf Zelleistung und Morphologie 48

VIII. Kurze Zusammenfassung 56

1. Die wichtigsten Ergebnisse 56
2. Kritische Schlußbetrachtung 58

IX. Literaturverzeichnis 60

I. Einleitung

In dieser Arbeit werden metrische Untersuchungen an Hypophysen durchgeführt.

3000 Zellen aus 5 Altersgruppen werden gezeichnet und planimetrisch erfaßt.
Untersucht werden Kern- und Zytoplasmagröße sowie die Kernplasmarelation.
Unterschieden werden drei nach der Massonschen Trichromfärbung deutlich voneinander abgrenzbare Zelltypen.

In einem weiteren Untersuchungsabschnitt werden die Gewichte von 16 der in Teil V untersuchten Hypophysen in Relation zum Alter betrachtet. Nach einer Methode von HAMMAR (1914) werden Serienschnitte planimetrisch erfaßt und die Volumenrelation Adeno-/Neurohypophyse in den einzelnen Fällen bestimmt.

Die Auswertung wird in Blickrichtung auf Alter, inkretorische Zellaktivität und klinische Bezüge vorgenommen.

Zum Teil liegen vergleichbare Untersuchungen bereits vor.
SIMMONDS (1914), ERDHEIM und STUMME (1909) sowie DAIKOKU (1960) machen Aussagen über die Gewichtsentwicklung von Hypophysen. Von DAIKOKU stammen auch Aussagen über die Entwicklung der Relation Adeno-/Neurohypophyse in der Fetalperiode. Zur Kernplasmarelation, untersucht allerdings an Zellen von Herzmuskel und Leber, finden wir bei LINZBACH (1955) Angaben.

Erstmalig werden offensichtlich die Kernplasmarelation sowie die Volumenrelation Adeno-/Neurohypophyse an Hypophysen in Altersgruppen zwischen Säuglings- und Greisenstadium untersucht.

Diese Untersuchung ist Teil einer Teamarbeit unter der Leitung von Professor SCHIEMER.

Die übrigen Hormondrüsen aus denselben Sektionsfällen werden parallel nach entsprechenden sowie nach organspezifisch variierten Gesichtspunkten untersucht. Auf Grund der Wechselbeziehungen zwischen den inkretorisch aktiven Organen erscheint dies besonders sinnvoll.

In einer im Anschluß an die Einzeluntersuchungen durchzuführenden Korrelationsanalyse wird versucht werden, die Fülle der sich mosaikartig ergänzenden jedoch schwer zu überschauenden Einzelergebnisse auf Gemeinsamkeiten und Tendenzen zu überprüfen. Es ergibt sich hier die Möglichkeit, von der morphologischen Gesamtsituation des Inkretsystems in einem Einzelfall zu Aussagen über altersbezogene Normen zu kommen, die wiederum in Relation zur ebenfalls in Altersabhängigkeit dargestellten Inkretionsaktivitäten zu setzen sind.

Ein zweiter Weg führt über die Untersuchung der Morphologie bei speziellen klinischen Bildern. Grundlage für eine erfolgreiche Anwendung dieser Methode ist jedoch die Möglichkeit, die abweichenden Untersuchungsergebnisse auf eine vorher festgesetzte Norm beziehen zu können.

Hier ergibt sich also die Möglichkeit, Morphologie und Funktion anhand metrisch überprüfbarer Parameter zu vergleichen.

Die Bezugnahme auf meßbare Größen hat zudem den Vorteil, daß relativ unabhängig von der Person des Untersuchers jederzeit weitere Fälle zur Verbreiterung der noch recht schmalen statistischen Basis herangezogen werden können. Somit sind hier alle Voraussetzungen geschaffen, die hier gesammelten Einzelergebnisse in einen größeren Zusammenhang stellen zu können.

Es kann also berechtigt erwartet werden, daß dieser Arbeit mit ihrer offenen Grundkonzeption, die eine Korrelation mit anderen Ergebnissen erleichtert, nicht das Grundübel vieler morphologischen Untersuchungen anhängt,

das GOERTTLER (1958) folgerdermaßen beschreibt: Die überwiegende Anzahl der Arbeiten, "deren Titel eine Beziehung zu unserem Problem ('Funktion und Form') annehmen ließ, führen uns über eine vorproblematische allgemeine Erörterung nicht hinaus, die zu nichts verpflichtet und in welcher die Verfasser irgendwelche Beziehungen der von ihnen festgestellten morphologischen Strukturen zu irgendwelchen Funktionen lediglich vermuten."

Hier scheinen zumindest die Weichen gestellt zu sein, die aus diesem Engpaß herausführen können.

II. Fertigstellung der Präparate

1. Fixierung und Einbettung

Die zur Untersuchung gelangten Hypophysen stammen aus den in der Pathologie des Krankenhauses Westend zur Sektion gelangten Fällen. Es war somit nicht möglich, den optimalen Zeitpunkt für den Beginn des Fixierungsvorgangs einzuhalten.

Nach BUCHER (1959) zeigen 24 Stunden post mortem fixierte Zellen (in 4 %igem Formol fixierte Mäusenieren, Hauptstücke) gegenüber den unmittelbar nach der Tötung fixierten einen Verlust an Kernvolumen um 50 %. KRACHT und SPAETHE (1953) konnten bereits eine Stunde nach dem Tod an Zellen der Nebennierenrinde eine Kernschrumpfung von 18,4 % feststellen.- Hier konnte lediglich versucht werden, möglichst frisches Untersuchungsmaterial auszuwählen.

Unmittelbar nach der Sektion wurden die freipräparierten, gewogenen und halbierten Hypophysen in 10 %iges Formol gebracht.

Kernschrumpfungen durch Formolfixierung beschreiben übereinstimmend KRACHT und SPAETHE (1953), FEDERLIN und KÖSTER (1954) sowie DIEFENBACH und FEDERLIN (1955).

Nach WÜSTENFELD (1956/1958) wird die formolbedingte Kernschrumpfung kaum von Temperatur und Fixierungsbeginn beeinflußt. Die Schrumpfungsrate des Zytoplasmas wird um ca. 4 % höher angegeben als die des Kerns.

Die fixierten Hypophysen wurden in horizontaler Ebene halbiert, gewässert, über die aufsteigende Alkoholreihe dehydriert und wurden dann über Methylbenzoat und Benzol in Paraffin eingebettet. Die durch diese Vorgänge bedingten Veränderungen des Materials sind bereits in den oben genannten Untersuchungen der durch Formolfixierung bedingten zellulären Schrumpfung berücksichtigt worden.

2. Schnittdicke

Die limitierenden Faktoren der Schnittdicke sind die Zellgröße und die für die Mikroprojektionstechnik zu fordernde Transparenz der Präparate.

HILLER fordert für karyometrische Untersuchungen eine Schnittdicke, die dem 1- bis 2-fachen Kerndurchmesser entspricht.

Demnach wären bei mittleren Kerndurchmessern von ca. 6 µ Schnittdicken von 6 - 12 µ notwendig. Hier wurden jedoch neben den Kernmessungen auch Untersuchungen des Zytoplasmas durchgeführt.- Analog hätten noch weitaus dickere Präparate verwandt werden müssen.

Die von uns angewandte Projektionstechnik war mit den vorhandenen Geräten jedoch nur bis zu Schnittdicken von 4 - 6 µ durchführbar. Bei größeren Dicken verhinderten mangelnde Transparenz bei den notwendigen Vergrößerungen und Überlappungen verschiedener Zellen eine exakte Zeichnung der Zell- und Kerngrenzen.

Die folglich notwendige Schnittdicke von 4 - 6 µ bietet somit für die Kernmessung nahezu optimale Bedingungen; bei der Messung von Zellen mit exzentrisch gelegenem Kern könnten jedoch zu kleine Zytoplasmawerte in die Statistik eingehen.

3. Färben und Eindecken der Präparate

Die zytometrischen Untersuchungen der Adenohypophyse verlangen eine Färbung, die zwei Hauptanforderungen gerecht wird:

- Eine sichere Unterscheidbarkeit der zu untersuchenden Zelltypen muß gewährleistet sein.
- Eine gute Abgrenzbarkeit von Kern und Cytoplasma muß gefordert werden.

Nach Versuchen mit verschiedenen für Hypophysen empfohlenen Färbemethoden erwies sich die nur durch einen Zufall zur Untersuchung gelangte vereinfachende Modifikation der MASSONschen Trichromfärbung (bei ROMEIS, 1948) als äußerst günstig.- Einerseits wird den oben genannten Anforderungen entsprochen, andererseits ist der Zeitaufwand gegenüber den im Effekt entsprechenden anderen Methoden gering.

Die Trichromfärbung hat nach ROMEIS (1948) folgendes Ergebnis:

- Die Kerne färben sich mit WEIGERTschem Eisenhämatoxylin bräunlich-schwarz.
- Ponceau de Xylidine färbt das Zytoplasma intensiv rot.
- Das Bindegewebe wird durch Licht grün gefärbt.

Bei den Hypophysenzellen treffen diese Angaben für die eosinophilen zu.

Ein Blauton ist für das Zytoplasma der basophilen kennzeichnend, während sich das blasige, zarte Zytoplasma der neutrophilen kaum anfärbt.

Nach WÜSTENFELD (1956/58) bewirkt eine Haematoxylinfärbung gegenüber gleichbehandelten aber nicht gefärbten Zellen eine Kernvergrößerung um 6,5 %. Für die Trichromfärbung sind ähnliche Werte zu erwarten. Der Kerngrößenschwund bei Fixierung und Einbettung wird somit etwas verringert, wenn auch nicht ganz ausgeglichen.

Für die Unterscheidung von Adeno- und Neurohypophyse auf Serienschnitten (Teil VI) ist die übliche Färbung mit Hämalaun-Eosin ausreichend.

Die Präparate wurden mit Eukitt eingedeckt.

4. Histologische Fehlerdiskussion

Alle Präparate wurden in der oben beschriebenen Weise möglichst gleich behandelt. Unmöglich war es jedoch, mit der Fixierung jeweils zum gleichen Zeitpunkt zu beginnen.

Den Untersuchungen von KRACHT und SPAETHE (1953) folgend, resultieren aus dieser Tatsache unterschiedlich große Kernschrumpfungsraten. FEDERLIN und KÖSTER (1954) zeigten, daß auch schon große und kleine Kerne desselben Gewebes bei gleicher Behandlung verschieden reagieren. WÜSTENFELD (1956/58) wiederum weist darauf hin, daß Kerne und Zytoplasma sich unterschiedlich verändern.

Dies alles spräche gegen die Vergleichbarkeit des untersuchten Materials. Andere Autoren stellen jedoch weniger weitgehende Forderungen.

Während HILLER (1964) noch möglichst gleiches Fixierungsmittel in allen Untersuchungen fordert, ist nach INKE et al. (1961) auch verschieden fixiertes Material vergleichbar, da die Schrumpfungsunterschiede nicht groß seien. Sie empfehlen jedoch, von der Fixierung bis zur Färbung dieselben Bedingungen einzuhalten, welcher Forderung hier Rechnung getragen wurde.

Neben der Änderung der absoluten Kerngröße haben die verschiedenen Fixierflüssigkeiten nach FEDERLIN und KÖSTER (1954) sowie NEUMANN (1963) noch eine weitere negative Auswirkung auf die Meßwerte. Kerngrößenunterschiede werden nivelliert. Die Streuung bzw. Standardabweichung innerhalb einer Zellpopulation wird somit kleiner.

Nach FEDERLIN und KÖSTER (1954) beträgt die Streuung um den Mittelwert nach Formalinfixierung und Paraffineinbettung 54 % derjenigen bei Fixierung mit Chromessigsäure. Durch letztere dürfte der intravitale Zustand weitgehend unverändert darstellbar sein.

Bei den hier durchgeführten Untersuchungen ist die Standardabweichung jedoch nicht Parameter für das Vorhandensein von Kerngrößenklassen oder die Qualität einer Fixiermethode. Es soll vielmehr eine Aussage gemacht werden über den Informationswert der Kern-Plasma-Relation gegenüber der lediglich auf Kern oder Zytoplasma bezogenen Untersuchung.

Zu diesem Zweck ist die Formol-Paraffin-Einbettung in Verbindung mit der Trichromfärbung durchaus geeignet.

III. Methodik der zytometrischen Untersuchungen

Projektionsplanimetrische Untersuchungen an Zellen der Adenohypophyse

1. Theoretische Grundlagen

Über die histologischen Veränderungen von Hypophysen bei den verschiedensten Krankheitsbildern existieren eine Reihe von Einzelergebnissen.- Sie kranken jedoch zumeist daran, daß keine Norm oder Normverteilung bei den histometrisch erfaßbaren Größen gesichert untersucht worden ist, somit Abweichungen von einer Norm oft nur subjektiv wahrgenommen werden können.

HAUG empfiehlt allgemein die Durchführung von quantitativen Untersuchungen am histologischen Schnitt.

Zur metrischen Untersuchung bieten sich an: Kerngröße (WERMEL und PORTUGALOW, 1935, JACOBJ, 1925 u.a.), Zytoplasma, Kern-Plasma-Relation (LINZBACH, 1955), Zahlenverhältnisse und Verteilung von Zelltypen, Bindegewebsanteile eines Organs sowie die Gefäßversorgung. Sicher existiert, organspezifisch modifizierbar, noch eine Anzahl weiterer metrisch untersuchbarer Größen. Mit subjektiven Methoden ist zumindest bisher wenig Licht in die Beziehungen zwischen Kern- und Zytoplasmagröße, Zellaktivität und Zustand des Gesamtorganismus gebracht worden. Ebensowenig sind Informationen über die Altersabhängigkeit der oben genannten Größen vorhanden.

Hier sollen Zellkerne und Zytoplasma unter besonderer Berücksichtigung einer eventuell altersabhängigen Entwicklung untersucht werden. Es erhebt sich die Frage nach der geeigneten Meßtechnik.

Gestützt auf die Untersuchungen von VOSS (1951/52) wurde die indirekte Methode der Mikroprojektionsplanimetrie gewählt. Diese wird im folgenden Kapitel beschrieben und fordert zwar einen größeren Zeitaufwand, ist dafür

aber auch genauer als die direkte Methode. Als Meßergebnisse erhält man die planimetrisch erfaßten Flächen von Kernen und Zytoplasma.

In verschiedenen Arbeiten wurde an die Messung der Halbachsen ellipsoider Kerne (JACOBJ, 1925, FISCHER und INKE, 1956) oder an die Bestimmung der Kernfläche (VOSS, 1951/52) eine Volumenbestimmung angeschlossen.

Jedoch selbst die differenzierteren Methoden von PUFF (1952/53) sowie FISCHER und INKE (1956) haben den Nachteil, Meß- und Berechnungsfehler zu potenzieren. So sind nach MERRIAM (1954/55) Meßfehler unbedeutend gegenüber den methodischen Fehlern, die durch unregelmäßige Kerne entstehen. Auch HILLER (1964) legt zur Untersuchung der Zellfunktion anhand der Kerngröße den Verzicht auf eine Volumenberechnung nahe. Jeder Änderung des Kernvolumens müsse schließlich eine Flächenänderung vorausgegangen sein.

In dieser Arbeit wurde allgemein auf eine Volumenberechnung verzichtet, zumal hier auch das Zytoplasma untersucht wird, das noch weniger als die Kerne auf eine einheitliche Grundform zurückgeführt werden kann. Lediglich die Berechnung der Kern-Plasma-Relation wurde mit spezieller Fragestellung nach einer Volumenberechnung (Methode VOSS) durchgeführt.

2. Projektion und Planimetrierung

Wie bereits erwähnt wurde die indirekte Methode der Mikroprojektionsplanimetrie gewählt.

Das mikroskopische Bild wird über eine Winkeloptik auf eine Glasplatte projiziert. Durch das visuelle Bild auf der Glasplatte hindurch sieht der Betrachter bei geeigneten Lichtverhältnissen zugleich die eigene Bleistiftspitze, die die Zellen auf einem Blatt Papier umzeichnet. Anschließend werden die gezeichneten Zellen planimetriert.-

Hier liegt der Unterschied zur direkten Methode, bei der das mikroskopische Bild direkt planimetrisch erfaßt wird. Benutzt wurden ein Mikroprojektionsgerät der Firma ZEISS und ein Planimeter, bei dem einer Noniuseinheit 2 mm^2 entsprechen. ATTARDI (1953) spricht sich für starke Vergrößerungen zur Vermeidung von Fehlerquellen beim Zeichnen aus. Bei großen Vergrößerungsmaßstäben heben sich die positiven und negativen Ausschläge der Planimeterspitze auf.

Nach VOSS sind bei Flächen unter 1 cm^2 die Fehler des Planimeters zu groß, um ausgeglichen werden zu können.- Bei der hier gewählten Vergrößerung lagen die Kernflächen zumeist etwas unter 1 cm^2. Durch häufiges Umfahren kleiner Flächen kommt man jedoch ebenfalls zu guten Meßergebnissen.

NEUMANN (1963) überprüfte die Zeichen- und Planimetriefehler durch zehnmaliges Zeichnen und Planimetrieren derselben Zelle. Die Standardabweichung betrug für den Kern 3,2 % und für das Zytoplasma 2,5 %.

Eigene Tests brachten ähnliche Ergebnisse, die jedoch für die Kerne artifiziell noch günstiger lagen, da sich bei der gewählten Vergrößerung die Notwendigkeit ergab, hinter der Noniusstelle auf- oder abzurunden.

Das System von Projektionsgerät und Planimeter wurde mit Hilfe eines Mikrometerrasters geeicht. Es ergab sich eine lineare Vergrößerung von 1/1410, was einer Vergrößerung in der Fläche von etwa 1/2000000 entspricht.

Somit entsprechen 100 μ^2 im histologischen Präparat 200 mm^2 auf dem Zeichenpapier oder 100 Noniuseinheiten des Planimeters.

Gezeichnet und planimetriert wurden für die drei Zelltypen eines untersuchten Falles je 40 Zellen. Entscheidend für die Auswahl der zur Untersuchung gelangenden Zellen waren die Sicherheit, sie einem der drei Zell-

typen zuordnen zu können sowie die Möglichkeit, Kern- und Zytoplasmagrenzen klar zu erkennen. Ferner wurde darauf geachtet, rasterförmig über den ganzen Schnitt gehend, das Zellmaterial auszuwählen. Diesem Punkt kommt besondere Bedeutung zu, da sich nach FABER und DITTRICH (1964) die Meßgenauigkeit schneller durch häufigen Wechsel des Gesichtsfeldes als durch erhöhte Zahl der ausgewerteten Zellen in einem Gesichtsfeld erhöht.

3. Parameter der Untersuchungen

Als Parameter sind in erster Linie die Kern- und Zytoplasmaflächen zu nennen.
Zusätzlich wird die Kern-Plasma-Relation (K/P-K) untersucht. Als Zytoplasmawert wird dabei die gesamte planimetrierte Plasmafläche (P) abzüglich der Kernfläche (K) verwandt.

Entsprechend der Flächenrelation wurde auch die Volumenrelation (Tab.8) berechnet:

$$\frac{\text{Kernvolumen}}{\text{Zellvolumen} - \text{Kernvolumen}}$$

Die Volumenberechnung erfolgte in Kenntnis der damit verbundenen Fehlerquellen nach der von VOSS (1951/52) angegebenen Formel zur Umrechnung von Flächenwerten in Volumenwerte (ursprünglich für Kerne) unter Annahme einer idealen Kugelform.

$$V = \frac{4}{3}\pi\left(\frac{F}{\pi}\right)^{\frac{3}{2}}$$

V = Volumen
F = Fläche

Eine variationsstatistische Untersuchung der Kerngröße (BUCHER, 1959) wird hier nicht durchgeführt.

Die Messung von 40 Zellen pro Fall ließe ohnehin keine sicheren Angaben über das Vorhandensein von Kerngrößenklassen zu. Der Mittelwert und die Standardabweichung ändern sich jedoch bei einer Erhöhung der untersuchten Zellzahl nur unwesentlich.
Somit sind die Werte, sofern geeignetes Untersuchungsmaterial und vergleichbare Fälle ausgewertet werden, geeignet, eine Norm festzulegen.

Die Standardabweichung s ist hier lediglich ein Parameter zur Beschreibung der Streuung der Werte innerhalb des Untersuchungsmaterials.

$$s = \pm \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{N - 1}}$$

N = Zahl der zufälligen Stichproben x
$\bar{x}$ = Mittelwert der zufälligen Stichproben

4. Einteilung in Altersgruppen

In dieser Arbeit soll u.a. untersucht werden, ob eine an Kern- und Zytoplasmagröße nachweisbare altersabhängige Veränderung der Hypophysenzellen vorhanden ist.

Um bei einem positiven Ergebnis der Untersuchung möglichst signifikante Ergebnisse zu erhalten, wurde eine Einteilung in fünf nicht direkt aneinander grenzende Altersgruppen vorgenommen. So besteht auch die Möglichkeit, Fehlern, die eventuell durch eine Diskrepanz zwischen numerischem und biologischem Alter entstehen könnten, vorzubeugen.

Pro Altersgruppe wurden jeweils fünf Fälle untersucht.

Die Einteilung:

Gruppe I : Neugeborene und Säuglinge
Gruppe II : Fünf- bis Zehnjährige
Gruppe III: Zwanzig- bis Dreißigjährige
Gruppe IV : Vierzig- bis Fünfzigjährige
Gruppe V : Sechzigjährige und Ältere

In Gruppe I wird der Ausgangspunkt der extrauterinen Entwicklung beschrieben.
Gruppe II umfaßt einen Zeitraum kontinuierlicher Entwicklung,ohne die sprunghaften Tendenzen, wie sie in der Pubertät zu erwarten sind.
Innerhalb von Gruppe III (frühes Erwachsenenalter) sind weniger starke Entwicklungstendenzen zu erwarten, als sie in Gruppe IV, die das praeklimakterische Stadium sowie das frühe Klimakterium umfaßt, eingeleitet werden.
In Gruppe V sind die histometrischen Untersuchungsergebnisse bei 60jährigen und Älteren zusammengefaßt.

IV. Vorstellung der zur Untersuchung gelangten Fälle aus den Altersgruppen I - V

Alle Angaben werden soweit verfügbar bzw. sinnvoll, in folgender Reihenfolge gemacht:

Altersgruppe,
Sektionsnummer (S) und Jahr, Name, Alter, Gewicht,
Aufnahmenummer bzw. Geburtsdatum,
klinische Diagnose (KD),
Grundkrankheit (G) und
Todesursache (T)

Gruppe I

S 146/70 Teske, weiblich, Totgeburt, 3000 g
11.2.70

KD: Totgeburt
G,T: Intrauterine Asphyxie, Aspiration

S 191/70 Sellner, Dieter, 6 Mo., 5420 g
K.A.V.H. Stat.5, A1869/69

KD: Vitium cordis congenitum (cyanot.), Transposition der großen Gefäße, VSD, Bronchopneumonie
G: Angeborener Herzfehler: Beuren-Variante des Taussig-Bing-Syndroms (Linkstyp von LEV)
T: Herzversagen

S 779/69 Timmermann, Stephanie, 3 Mo., 4410 g
K.A.V.H. Stat.6, A1744/69

KD: Subtotale Lungenfehleinmündung, Aortenisthmusstenose, Arterienanomalie
G: Totale Fehldrainage der Lungenvenen, Aortenisthmusstenose und offener Ductus arteriosus Botalli
T: Rechtsherzversagen

S 841/69 Schwarzbach, weiblich, Totgeburt, 2500 g
Martin Luther Kr., A5351/3c

KD, G,T: Intrauteriner Fruchttod

S 826/69 Lehmpfuhl, weiblich, 4 Std., 1600 g
K.A.V.H. Stat.8, A2407/69

KD: Frühgeborenes, Atemnotsyndrom (1600 g)
G: Unreife, pulmonale hyaline Membrane
T: Ateminsuffizienz

Gruppe II

S 456/70 Knopp, Sybille, 5 J. 7 Mo., 18,4 kg
K.A.V.H. Stat.4, A983/70

KD: Unstillbare Blutung bei aplastischer Anaemie (Panmyelophthise)
G: Sog. angeborene Hüftgelenkluxation; Panmyelophthise, aplastische Anaemie
T: Hirnmassenblutung rechts bei haemorrhagischer Diathese

S 337/70 Lehmann, Rudi, 10 J. 7 Mo., 26 kg
Westend, Stat.12a, A3907/70

KD: Cor Triatriatum
G: Muskuläre subvalvuläre Aortenstenose
T: Herzversagen nach Kardiotomie

S 675/69 Ehrenwert, Catrin, 7 J. 6 Mo., 21 kg
Westend, Stat.3a, A11006/69

KD: 1. Zustand nach Totalkorrektur eines Fallot IV
2. Rechtsherzversagen
G: Tetralogie Fallot
T: Rechtsherzversagen

S 37/70 Scholz, Thomas, 8 J. 3 Mo., 22 kg
Westend, 9a, A284/70

KD: Subarachnoidalblutung,
Verdacht auf Angiom
G: Angioma cerebri
T: Zentraler Tod

S 368/70 Franke, Petra, 6 J. 7 Mo., 17 kg
K.A.V.H., Stat.3b, A831/70

KD: Metastasierendes Spindelzellsarkom
(s. E 9647/68 und E 9621/68)
G: Metastasierendes Spindelzellsarkom
T: Herzinsuffizienz, Tumorkachexie

Gruppe III

S 584/69 Hübner, Brigitte, 20 J. 9 Mo., 55 kg
Städt. Bürgerhaus Hosp., Innere Abt. A339/69

KD: Ateminsuffizienz durch cerebrale Dysregulation bei apallischem Syndrom
G: Zustand nach einem Sturz aus dem 1.Stock, Bronchitis, Bronchektasen
T: Apallisches Syndrom

S 698/70 Lüdtke, Uwe, 28 J. 4 Mo., 60 kg
Westend, Station 26, A4078/70

KD: Akustikusneurinom links (Zustand nach Operation),
partielles apallisches Syndrom
G: Akustikusneurinom
T: Massive Bronchopneumonie,
infektiös-toxisches Herz- und Kreislaufversagen

S 631/70 Ceviren, Enbis (weiblich), 25 J. 8 Mo., 55 kg
Westend, 8c, A5969/70

KD: Unklare Herzerkrankung (Paramyloid?)
G: Endomyocardfibrose
T: Intraoperativer Herzstillstand

S 699/70 Tennie, Eckhard, 25 J. 7 Mo., 66 kg
Westend, 3a, A8685/70

KD: Stumpfes Thorax- und Bauchtrauma nach Sturz aus dem 3. Stockwerk, mit Lungenblutung, intraabdomineller Blutung, Rippenserienfraktur links und Beckenfraktur; Commotio cerebri
G: Stumpfes Bauch- und Thoraxtrauma unter LSD-Einfluß
T: Blutungen in den Herzmuskel und das Lungenparenchym, Linksherzversagen

S 420/70 Böhm, Peter, 24 J. 9 Mo., 100 kg
Westend, 15, A4939/70

KD: Arsenvergiftung und Strangulationsversuch, vermutlich kombiniert im Verlauf mit Alkoholentzugsdelirium;
Chronischer Leberparenchymschaden
G: Arsenvergiftung, osmotische Nephrose
T: Pulmocardiales Versagen

Gruppe IV

S 91/70 Grabau, Hildegard, 47 J. 8 Mo., 56 kg
Westend, Station 7b

KD: Cystennieren, chronische Niereninsuffizienz
G: Cystennieren, Uraemie
T: Herz-Kreislaufversagen

S 741/69 Leichum, Ilse, 44 J. 3 Mo., 41 kg
Westend, 15, A11785/69

KD: 1. Tablettenintoxikation
2. Linksherzinsuffizienz
3. Bronchopneumonie beiderseits
G: Zustand nach Tablettenintoxikation, Tracheitis
T: Bronchopneumonie, Rechtsherzversagen

S 886/69 Meier, Gert, 48 J. 3 Mo., 60 kg
Westend, 15, A13256/69

KD: Coma diabeticum; Meningitis, Zustand nach Malaria; Zustand nach Typhus
G: Diabetes mellitus, bakterielle Endocarditis, abzedierende Prostatitis
T: Coma diabeticum, Herzversagen

S 783/69 Neubauer, Heinz, 46 J. 7 Mo., 50 kg
Westend, 7b, A52000/69

KD: Chronische Glomerulonephritis (E 2739/69) terminale Niereninsuffizienz
G: Chronische Glomerulonephritis, renaler Hypertonus; Polyserositis, Uraemie; Kachexie
T: Uraemie, Herzversagen, Lungenödem

S 58/70 Kunz, Charlotte, 49 J. 5 Mo., 47 kg
Westend, 5b, A13742/69

KD: Adeno-Ca.- des Magens mit Metastasen im großen Netz, - der Leber und des Peritoneums
G: Metastasierendes Magencarzinom; Kachexie
T: Fulminante Lungenarterienembolie

Gruppe V

S 776/69 Walter, Anna, 76 J., 51 kg
Hildegard-Krkhs., Med.1, aufgenommen am 11.11.69

G.: Hypertonus, Arteriosklerose, pontine Erweichung; Diabetes mellitus; Cholecystitis und -lithiasis, Nephrolithiasis
T: Coma diabeticum

S 516/69 Mielke, Anna, 78 J. 11 Mo., 45 kg
Westend, 8d, A9020/69

KD: Emphysembronchitis, Bronchopneumonie, biventrikuläre Herzinsuffizienz
G: Chronisch eitrige Emphysembronchitis und Pneumonie
T: Herzversagen

S 780/69 Hinze, Ida, 63 J. 10 Mo., 70 kg
Westend, 12, A11899/69

KD: Gallenblasenempyem, Cholelithiasis; Nierenbeckenausgußstein rechts; angeblicher Hypertonus
G: Gallenblasenempyem (Zustand nach Cholecystektomie); Ureter duplex, Nephrolithiasis, Pyelonephritis, Hypertonus, Arteriosklerose, Adipositas
T: Lungenarterienembolie; akute Koronarinsuffizienz

S 629/69 Brechlin, Max, 67 J. 5 Mo., 66 kg
Westend, 9b, A8553/69

KD: Zentrales Bronchus-Ca. rechts (hist. nicht gesichert), Trachealstenose, Spastische Emphysembronchitis, Periarthritis humeroskapularis
G: Bronchialcarzinom
T: Ateminsuffizienz bei Bronchopneumonie, Herz- und Kreislaufversagen

S 541/69 Groth, Emma, 81 J., 51 kg
Städtisches Bürgerhaus-Hosp., Innere Abt. A146/69

KD: Herzinsuffizienz (im EKG Zustand nach Vorderwandinfarkt), Magengleithernie, Dauerausscheidung von Salmonella paratyphi B, Anaemie
G: Perforierte Hiatushernie
T: Herzversagen

1. Typische histologische Bilder von Hypophysen in den fünf Altersgruppen

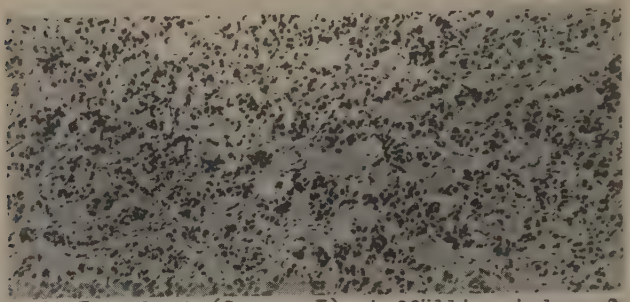

Abb. 1: Totgeburt (Gruppe I). Auffällig sind große Mengen von Kolloid.
(S 145/70, HE, Vergr. etwa 150fach)

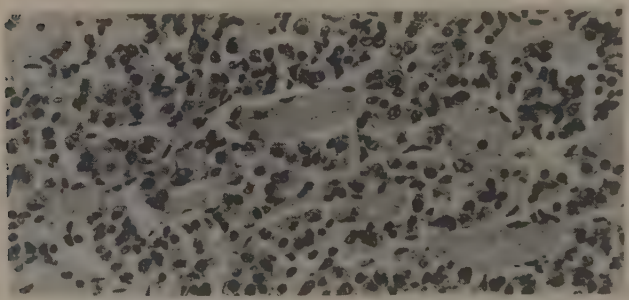

Abb. 2: Präparat wie oben, jedoch bei stärkerer Vergrößerung.
(S 145/70, HE, Vergr. etwa 375fach)

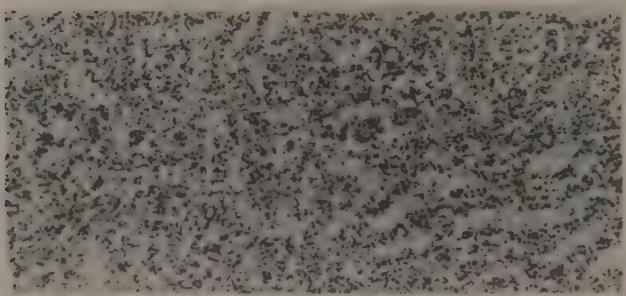

Abb. 3: Gruppe II, 5-10jährige. Kleine Zellen wie in Gruppe I bei Abnahme der Anteile an Kolloid.
(S 456/70, HE, Vergr. etwa 150fach)

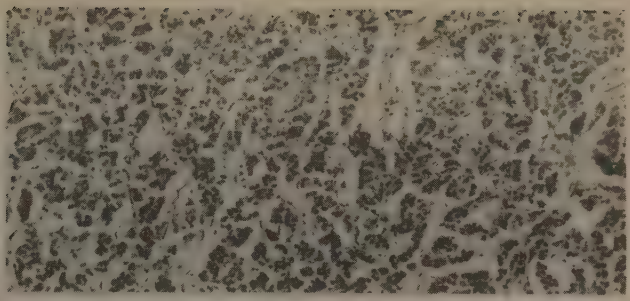

Abb. 4: 20-30jährige, Gruppe III. Das Maximum des Organgewichts (Abb. 10) ist erreicht, die Größe der Einzelzellen hat nur geringfügig zugenommen.
(S 631/70, HE, Vergr. etwa 150fach)

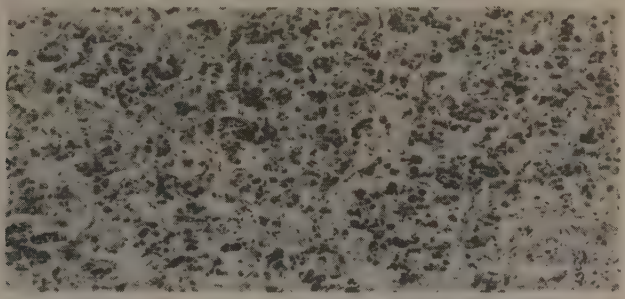

Abb. 5: 40-50jährige, Gruppe IV. Stärkere Zunahme von Zellgröße und Bindegewebsanteilen.
(S 886/69, Massonsche Trichromf., 150fach vergr.)

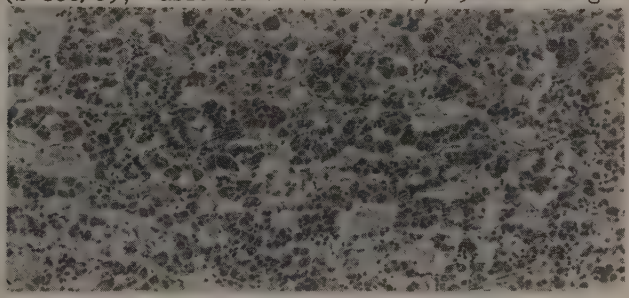

Abb. 6: Gruppe V der 60jährigen und älteren. Starke Zunahme von Zellgröße und Bindegewebsanteilen bei verringertem Hypophysengewicht.
(S 780/69, HE, Vergr. etwa 150fach)

V. Die Untersuchungsergebnisse

1. Kerne und Zytoplasma

Tab. 1: Zusammenstellung der Mittelwerte der Kern- und Zytoplasmaflächen (von den Plasmaflächen wurden bereits die Kernflächen subtrahiert)

Grp.	Sekt.Nr.	neutrophile Kern	neutrophile Zytopl.	basophile Kern	basophile Zytopl.	eosinophile Kern	eosinophile Zytopl.
	146/70	35	105	34	84	25	87
	191/70	32	66	32	94	31	103
I	779/69	38	108	20	50	32	126
	841/70	34	103	20	55	28	68
	826/69	34	87	32	79	27	95
	456/70	34	105	36	91	24	91
	337/70	42	119	29	94	32	98
II	675/69	22	56	27	54	27	88
	37/70	35	112	31	87	27	113
	368/70	35	91	36	93	27	105
	584/69	34	111	34	111	30	116
	698/70	37	115	41	146	30	116
III	631/70	45	122	29	87	29	98
	699/70	32	103	34	90	30	104
	420/70	30	130	31	100	31	89
	91/70	36	111	32	74	32	90
	741/69	39	121	45	153	31	119
IV	886/69	38	131	32	105	29	103
	783/69	30	99	37	96	32	120
	58/70	44	127	34	124	31	131
	776/70	49	164	45	112	45	172
	516/69	39	116	49	155	31	121
V	780/69	45	163	52	146	28	119
	629/69	32	120	41	93	24	130
	541/69	37	112	32	78	27	135

Alle Flächenangaben in μ^2

Tab. 2: Mittelwerte der Kern- und Zytoplasmaflächen (in μ^2)

	neutrophile				basophile				eosinophile			
	Kern		Zytopl.		Kern		Zytopl.		Kern		Zytopl.	
Grp.	$\bar{m}$	t	$\bar{m}$	t	$\bar{m}$	t	$\bar{m}$	t	$\bar{m}$	t	$\bar{m}$	t
I	35	3	94	18	28	7	73	19	29	3	96	21
II	34	7	97	25	32	4	84	17	28	3	99	10
III	36	6	116	11	34	5	107	24	30	1	105	12
IV	37	5	118	14	36	5	110	30	31	2	113	16
V	40	7	134	26	44	8	117	33	31	8	135	22

$\bar{m}$ = Mittelwert aus einer Altersgruppe

t = Standardabweichung vom Mittelwert innerhalb einer Altersgruppe

Tab. 3: Prozentuale Flächenzunahme von Kernen und Zytoplasma von Altersgruppe I zu Gruppe V (ΔF %)

	neutrophile		basophile		eosinophile	
	Kern	Zytopl.	Kern	Zytopl.	Kern	Zytopl.
ΔF %	14	41	57	60	7	40

Tab. 4: A Mittlere prozentuale Standardabweichung im Einzelfall (s %)
B Mittlere prozentuale Standardabweichung in der Gruppe (t %)

	neutrophile		basophile		eosinophile	
	Kern	Zytopl.	Kern	Zytopl.	Kern	Zytopl.
A (s%)	26	31	27	28	23	27
B (t%)	16	17	17	25	11	14

Diskussion der Meßergebnisse von Kern- und Zytoplasmaflächen (Tab. 1 - 4, Abb. 7)

Tabelle 1 zeigt die Mittelwerte der Kern- und Zytoplasmaflächen in den 25 Einzelfällen. Gesondert untersucht wurden jeweils die neutrophil, basophil und eosinophil anfärbbaren Zellen.

Bis auf 4 Fälle haben die eosinophilen Zellen bei einem Vergleich der drei Zelltypen die jeweils kleinsten Kerne.
Am wenigsten Zytoplasma haben in der Mehrzahl der Fälle die basophilen.

Bei einer Zusammenfassung der Fälle in den fünf Altersgruppen (Tab.2, Abb.7) werden diese einheitlichen Tendenzen noch deutlicher.

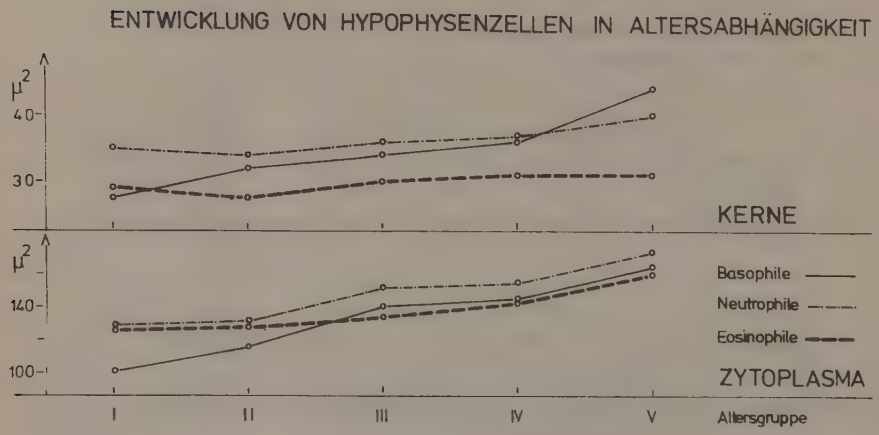

Abb. 7: Die Entwicklung der Kern- und Zytoplasmaflächen in Altersabhängigkeit.
Die Kernflächen sowie das Zytoplasma zeigen mit zunehmendem Alter eine deutliche Größenzunahme.

In vier von fünf Altersgruppen sind jeweils die Kerne der neutrophilen am größten und die der eosinophilen am kleinsten.
Die größten Zytoplasmaflächen haben in allen Altersgruppen die neutrophilen.
Zu beachten ist hierbei, daß in den graphischen Darstellungen jeweils die gesamte planimetrisch erfaßte Zellfläche als Zytoplasmawert angegeben wurde, während in den Tabellen, wie zur Berechnung der Kernplasmarelation notwendig, bereits die Kernflächen substrahiert wurden.

Deutlichste gemeinsame Entwicklungstendenz ist für Kerne und Zytoplasma der Anstieg der Flächengröße mit zunehmendem Alter.

Bei einer Betrachtung des prozentualen Wachstums (Tab.3) zwischen den Altersgruppen I und V zeigen die basophilen mit einer Vergrößerung um 57 % der Ausgangswerte bei den Kernen und 60 % bei den Zytoplasmaflächen die größten Zuwachsraten.

2. Kernplasmarelation

Tab. 5: Mittelwerte der Kernplasmarelation (K/P-K) und Standardabweichungen (t) innerhalb der Einzelfälle

Grp.	Sekt.Nr.	neutrophile K/P-R	t	basophile K/P-R	t	eosinophile K/P-R	t
	146/70	0,33	0,08	0,41	0,10	0,28	0,08
	191/70	0,48	0,02	0,34	0,06	0,31	0,07
I	779/69	0,36	0,12	0,40	0,12	0,25	0,06
	841/70	0,33	0,06	0,36	0,06	0,40	0,04
	826/69	0,38	0,05	0,41	0,07	0,29	0,04
	456/70	0,33	0,06	0,40	0,09	0,26	0,03
	337/70	0,35	0,09	0,33	0,08	0,31	0,07
II	675/69	0,38	0,08	0,49	0,18	0,31	0,05
	37/70	0,31	0,08	0,35	0,09	0,24	0,08
	368/70	0,39	0,12	0,39	0,12	0,26	0,05
	584/69	0,31	0,11	0,31	0,10	0,26	0,07
	698/70	0,32	0,06	0,28	0,05	0,26	0,04
III	631/70	0,37	0,06	0,33	0,05	0,30	0,05
	699/70	0,31	0,04	0,38	0,07	0,29	0,05
	420/70	0,23	0,08	0,31	0,07	0,35	0,08
	91/70	0,33	0,06	0,44	0,08	0,36	0,06
	741/69	0,33	0,11	0,30	0,06	0,26	0,06
IV	886/69	0,28	0,07	0,30	0,07	0,28	0,06
	783/69	0,30	0,09	0,39	0,13	0,27	0,07
	58/70	0,35	0,10	0,27	0,06	0,23	0,05
	776/70	0,30	0,08	0,41	0,12	0,26	0,08
	516/69	0,34	0,11	0,32	0,09	0,26	0,05
V	780/69	0,28	0,07	0,36	0,08	0,24	0,06
	629/69	0,26	0,07	0,44	0,12	0,19	0,07
	541/69	0,33	0,07	0,40	0,15	0,20	0,06

Tab. 6: Mittlere Kernplasmarelation innerhalb einer Altersgruppe ($\bar{m}$), die entsprechende Standardabweichung (t) und t, in % von $\bar{m}$ ausgedrückt (t%)

Grp.	neutrophile $\bar{m}$	t	t%	basophile $\bar{m}$	t	t%	eosinophile $\bar{m}$	t	t%
I	0,33	0,06	16	0,38	0,04	9	0,30	0,06	18
II	0,35	0,03	9	0,38	0,06	16	0,28	0,03	11
III	0,31	0,05	16	0,32	0,04	12	0,29	0,04	13
IV	0,32	0,03	9	0,34	0,07	20	0,28	0,05	17
V	0,30	0,03	11	0,38	0,05	12	0,23	0,03	14

Tab. 7: Mittlere Volumina von Kernen (K) und Zytoplasma (P-K) innerhalb der Altersgruppen sowie die daraus resultierende Kernplasmarelation (K/P-K).
Die Volumina wurden unter vereinfachender Annahme von Kugelkörpern aus den Flächenwerten berechnet.

Grp.	neutrophile K	P-K	K/P-K	basophile K	P-K	K/P-K	eosinophile K	P-K	K/P-K
I	48	298	0,16	35	204	0,17	36	294	0,12
II	46	308	0,15	43	253	0,17	34	305	0,11
III	51	393	0,13	47	351	0,13	39	333	0,12
IV	55	405	0,14	51	369	0,14	41	369	0,11
V	61	492	0,12	69	416	0,17	41	471	0,09

Volumenangaben in μ^3

Tab. 8: A Mittlere prozentuale Standardabweichung der K/P-K innerhalb der Einzelfälle (s%)
B Mittlere prozentuale Standardabweichung innerhalb der Altersgruppen ($\bar{t}$%)

	neutrophile	basophile	eosinophile
A (s%)	23	24	22
B ($\bar{t}$%)	12	14	15

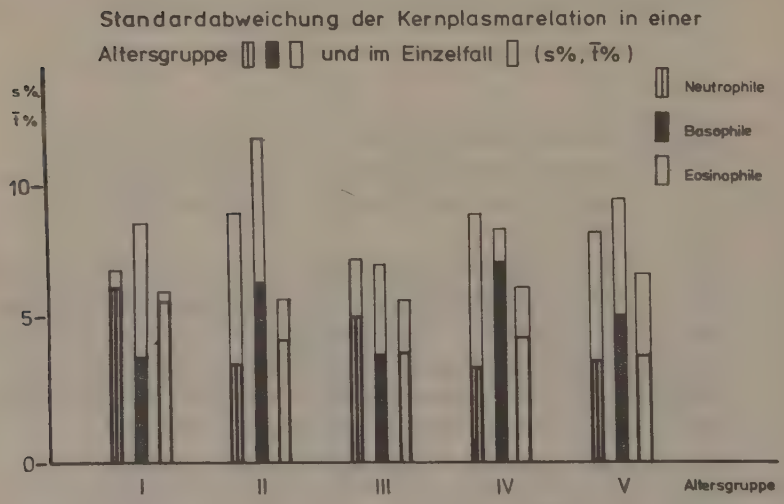

Abb. 8: Die Standardabweichungen der Kernplasmarelation innerhalb der Altersgruppen (als Maß für die Altersabhängigkeit der Hypophysenentwicklung) werden den mittleren prozentualen Standardabweichungen innerhalb der Einzelfälle gegenübergestellt, die Parameter für die morphologische Homogenität der Einzelorgane sind.
Die prozentualen Angaben beziehen sich auf die jeweiligen Gruppenmittelwerte der K/P-K.

Diskussion der Ergebnisse bei der Untersuchung der Kernplasmarelation (K/P-K) (Tab. 5 - 8, Abb. 8 und 9)

Im Gegensatz zur Betrachtung der Kern- und Zytoplasmaflächen gibt es bei der Darstellung der K/P-K keine Überschneidungen der Ergebnisse bei den drei Zelltypen.- Zumindest dann sind die Werte derart eindeutig, wenn man die Mittelwerte in den Altersgruppen betrachtet (Tab.6).

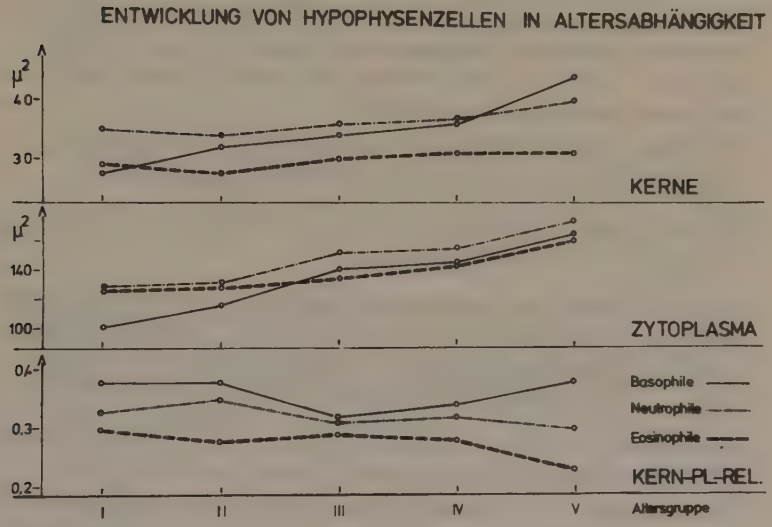

Abb. 9: Die Entwicklung der K/P-K, in Zusammenhang mit den altersbezogenen Mittelwerten der Kern- und Zytoplasmaflächen dargestellt.
Am besten werden die einzelnen Zelltypen durch die K/P-K charakterisiert, bei deren Entwicklung sich keine Überschneidungen ergeben.

Abb. 9 zeigt, daß sich die K/P-K nicht im Sinne eines kontinuierlichen Anstiegs entwickelt wie die Kern- oder auch die Zytoplasmaflächen.

Bei den basophilen Zellen ist eine gleichsinnige Entwicklung bis zur Gruppe IV festzustellen. Danach zeigen sich bei den 60jährigen und älteren divergierende Tendenzen.
Während die K/P-K der basophilen steil ansteigt, sinkt die der neutrophilen leicht ab.

Bei den eosinophilen Zellen finden sich stark von den anderen Zelltypen divergierende Werte in allen Altersgruppen. Bedingt durch geringe Kerngrößen haben sie die im Verhältnis kleinste K/P-K.

Die große K/P-K der basophilen ist hingegen auf die besonders kleinen Zytoplasmaflächen zurückzuführen.

Die stärkste Annäherung aller Werte findet sich in Gruppe III, bei den 20-30jährigen.

Die Umrechnung der gemessenen Flächenwerte in Näherungswerte der tatsächlichen Volumina (VOSS, 1963) bestätigt nur die bisher aufgezeigten Tendenzen, bringt jedoch keine weiterführenden Ergebnisse (Tab.7).

Die Größe der K/P-K der drei Zelltypen divergiert in allen Altersgruppen, wobei sich in den Gruppen I und V nicht einmal die Standardabweichungen überschneiden. Im Verein mit den sich kontinuierlich in Altersabhängigkeit anwachsenden Kern- und Zytoplasmawerten erscheint es also möglich, allein auf Grund der morphometrischen Daten eines Zellkollektivs (Kerne und Zytoplasma) auf Zelltyp und Alter zu schließen.

VI. Untersuchung der Gewichts- und Volumenverhältnisse an Hypophysen in Altersabhängigkeit

Die im folgenden Untersuchungsabschnitt angewandten Methoden wurden bereits früher bei metrischen Hypophysenuntersuchungen eingesetzt.
So finden wir bei SIMMONDS (1914) Ergebnisse von 800 Wägungen menschlicher Hypophysen. Neben einer Abhängigkeit vom Alter wurden auch geschlechtsabhängige Veränderungen des Hypophysengewichts nachgewiesen.
Ähnliche Ergebnisse (Abb.10) lagen auch bereits 1909 durch Untersuchungen von ERDHEIM und STUMME vor.

Zu einem zweiten Arbeitsgebiet, der Bestimmung der Relation Adeno-/Neurohypophyse, finden wir bei DAIKOKU (1960) Angaben über die Verhältnisse an 89 Feten.

Die Zahl der hier untersuchten Hypophysen liegt erheblich niedriger. Pro Altersgruppe wurden 4 Organe untersucht.

Aussagewert gewinnen die Ergebnisse nicht durch eine breite statistische Basis, sondern durch parallele Anwendung unterschiedlicher Untersuchungsmethoden, deren Einzelergebnisse miteinander korreliert werden.

1. Methodik

Die freipräparierten Hypophysen wurden gewogen und anschließend halbiert (in horizontaler Ebene). Lediglich die Organe aus der Gruppe I waren so klein, daß auch ohne eine Teilung eine gute Fixierung gesichert anzunehmen war. Die weitere Materialbehandlung bis zum fertigen Präparat ist bereits in Teil II beschrieben worden. Für diesen Untersuchungsabschnitt ist ergänzend zu erwähnen, daß die Serienschnitte in den Gruppen in jeweils den Organgrößen angepaßten Abständen ausgeführt wurden. So betragen die Abstände zwischen den später zur Volumen-

berechnung heranzuziehenden Schnitten in den Gruppen I und II jeweils 1/2 mm, in den Gruppen III bis V jeweils 1 mm.

Entsprechend der Methodik von HAMMAR (1914) zur Thymusberechnung, führt die Zusammenfügung der Schnitte bei Einhaltung der ehemaligen Abstände dann wieder zu einem Raummodell, das die Verhältnisse im fixierten Organ in abstrahierter Form wiedergibt:

Die Einzelschnitte werden mit Hilfe eines Projektionsgerätes der Firma LEITZ bei einer linearen Vergrößerung von 1/7,57 bzw. bei kleinen Präparaten von 1/10,60 gezeichnet. Die Flächen von Adeno- und Neurohypophyse werden planimetrisch erfaßt.
Die Summe der Einzelflächen, multipliziert mit dem gewählten Schnittabstand, ergibt angenährt das Organvolumen bzw. das Volumen eines Organteiles.

Berechnet werden zudem die mittleren Volumenrelationen Adeno-/Neurohypophyse in den einzelnen Altersgruppen wie auch die entsprechenden mittleren Hypophysengewichte.

2. Ergebnisse der Gewichts- und Volumenbestimmungen an ganzen Hypophysen in den fünf Altersgruppen

Tab. 9: Volumina in mm^3: Adenohypophyse A
Neurohypophyse N
Volumenrelation: A/N, mittlere - $\overline{A/N}$
Gewicht in mg : G , mittleres - $\overline{G}$

Grp.	Sekt.Nr.	A	N	A/N	G	$\overline{A/N}$	$\overline{G}$
I	146/70	86,5	10,6	8,18	100	6,8	90
	191/70	82,6	15,5	5,35	140		
	779/69	67,5	13,6	4,97	100		
	841/70	25,2	2,84	88,7	20		
II	456/70	165	17,7	8,47	200	5,2	270
	337/70	185	41,0	4,32	430		
	675/69	102	24,6	4,32	150		
	37/70	149	40,4	3,69	300		
III	698/70	183	48,4	3,57	800	5,1	845
	631/70	176	34,4	5,13	800		
	699/70	237	32,8	7,21	1000		
	420/70	252	56,0	4,50	780		
IV	741/69	120	20,8	5,78	520	4,5	580
	886/69	74	25,7	2,87	500		
	783/69	105	31,3	3,36	500		
	58/70	318	53,5	5,96	800		
V	776/70	332	76,6	4,34	830	3,5	745
	780/69	306	68,2	4,48	850		
	629/69	179	79,0	2,27	590		
	541/69	229	81,5	2,83	710		

3. Die Entwicklung des Gewichts in Altersabhängigkeit

Der graphischen Darstellung sowie den Meßergebnissen ist zu entnehmen, daß die Hypophysengewichte vom Geburtstermin bis zur Gruppe der Zwanzig- bis Dreißigjährigen um etwa 600 - 800 % zunehmen, um dann unverändert zu bleiben oder sogar etwas geringer zu werden.

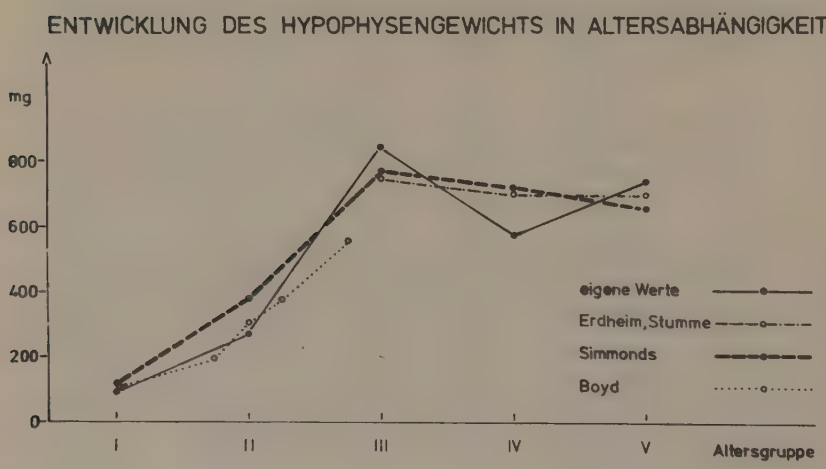

Abb. 10: Die Entwicklung des Hypophysengewichts in Altersabhängigkeit, dargestellt anhand der Ergebnisse von ERDHEIM und STUMME, SIMMONDS, BOYD sowie der eigenen Werte. Bei BOYD (1962) finden wir nur Ergebnisse in Altersgruppen bis zum 20. Lebensjahr, bei ERDHEIM und STUMME beginnen die Angaben in der Gruppe der 20 - 30jährigen.
Das Maximum des Organgewichts wird in der Altersgruppe III bei den 20-30jährigen gefunden.

Eine klare Entwicklungstendenz für die Gruppen III - V ist keiner der drei Untersuchungen zu entnehmen.- So ist verständlich, daß STIGLIANI et al. (1959) bei der Untersuchung von Altershypophysen zwar eine Bindegewebsvermehrung, jedoch weder alters- noch geschlechtskorrespondierende Veränderungen feststellen konnten. Im Gegensatz zu ihnen fand SIMMONDS (1914) bei Frauen zwischen 70 und 90 Jahren noch um 10 % höhere Werte als bei Männern entsprechenden Alters.

Auf Grund der geringen Zahl von eigenen Fällen ist in dieser Darstellung keine Trennung nach Geschlechtern vorgenommen worden. Nach SIMMONDS sind vom 16. Lebensjahr an für Frauen höhere Werte zu erwarten. Dem entspricht, daß die untersuchten weiblichen Hypophysen in den Gruppen IV und V jeweils höhere Gewichte aufwiesen als die männlichen.

Das absolut höchste Gewicht aller hier untersuchten Organe hatte mit 1000 mg jedoch die Hypophyse eines jungen Mannes aus Gruppe III. So erklärt sich auch der abweichend hohe Mittelwert dieser Gruppe. Das niedrigste Gewicht mit 20 mg hat die Hypophyse eines 2500 g schweren Feten. Das Normgewicht nach dem von DAIKOKU (1960) angegebenen Umrechnungsmaßstab hätte hier ebenfalls höher gelegen.

Die sonstigen Abweichungen der eigenen Werte von der durch SIMMONDS (1914) gegebenen Norm liegen durchaus im Bereich der physiologischen Streuung.

4. Die Volumenrelation Adeno-/Neurohypophyse (A/N)

Shigeo DAIKOKU fand 1960 an japanischen Feten bei starken individuellen Schwankungen vom IV. Monat an ein Verhältnis A/N von 6:1.
Die eigenen Ergebnisse zeigen eine kontinuierlich mit dem Alter bis auf 3,5:1 abfallende Relation. Erstaunlich ist, daß sich die Relation auch zwischen den Gruppen III - V noch erheblich verschiebt, obwohl keine nennenswerten Gewichtsveränderungen mehr zu verzeichnen sind.

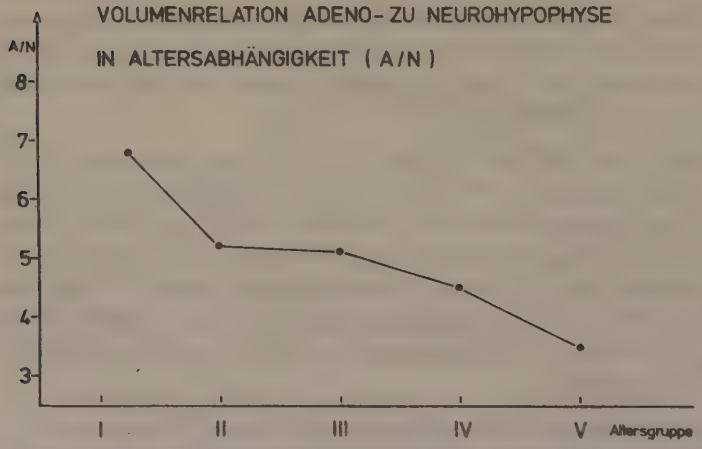

Abb. 11: Die Entwicklung der Volumenrelation Adeno-/Neurohypophyse in Altersabhängigkeit. Mit zunehmendem Alter zeigt sich ein deutlicher Abfall (vgl. Tab.9).

Offensichtlich ist es nicht gelungen, in allen Fällen die gleichen Abstände zwischen den ausgewerteten Einzelschnitten einzuhalten. Somit gelingt es in einer Reihe von Fällen nicht, durch Multiplikation des planimetrisch erfaßten Organvolumens mit dem spezifischen

Gewicht des Gewebes angenähert wieder auf das gemessene Organgewicht zu kommen.

Daraus resultiert, daß die planimetrisch bestimmten Volumina von Adeno- und Neurohypophyse hier nicht als absolute Größen Verwendung finden können, sondern daß sie lediglich in der Relation A/N Aussagewert besitzen.

5. Zusammenfassung der Ergebnisse und Fehlerdiskussion für Teil VI

Durch die in Teil IV beschriebenen Untersuchungen des Hypophysengewichts werden die Ergebnisse von ERDHEIM und STUMME (1909) und SIMMONDS (1914) bestätigt.

In den Altersgruppen I - III ist ein kontinuierlicher Anstieg des Hypophysengewichts nachzuweisen.
Das Maximum des Organgewichts wird bei den 20-30jährigen in Gruppe III erreicht.
In den weiteren Altersgruppen bleiben die Hypophysengewichte gleich oder sinken leicht ab.
ERDHEIM und STUMME wiesen bei Frauen mit verschiedener Graviditätsanamnese sogar einen leichten Anstieg des Organgewichts im Alter nach.

Die Streuung der Ergebnisse in den Altersgruppen übertrifft bei weitem die, die bei der zytometrischen Untersuchung derselben Fälle auftrat.

Mit exakteren Arbeitsmethoden, besonders durch die Herstellung von Schnitten in gesichert konstanten Abständen, ließen sich vermutlich die Ergebnisse in ihrem Aussagewert verbessern.
Es erscheint jedoch nicht möglich, die von HAMMAR 1914 ursprünglich zur Thymusberechnung angewandte Methode unverändert zur Untersuchung eines sehr viel kleineren Organes zu übernehmen, ohne die Exaktheit damit stark zu vermindern.

Die Verringerung der Volumenrelation Adeno-/Neurohypophyse mit zunehmendem Alter ist jedoch sicher.

Obwohl das Hypophysengewicht in den Altersgruppen IV und V nur in geringerem Maße abnimmt, kommt es im Alter somit zu einer Verringerung der Anteile der Adenohypophyse am Gesamtorgan.

VII. Beziehungen zwischen Morphologie und Endokrinologie

1. Ausgangspunkt der Untersuchung

Grundlegende cytologische Untersuchungen des Hypophysenvorderlappens wurden von ROMEIS (1948) mit Hilfe der Kresazanfärbung durchgeführt. Er unterschied je zwei acidophile und cyanophile Zelltypen, eine chromophobe Zellrasse sowie Schwangerschaftszellen.

Außer den rein färberischen Methoden wurden bei der Erforschung der Zellfunktionen auch eine Vielzahl anderer Wege eingeschlagen. Hier seien nur die Untersuchungen nach Ausschaltung von peripheren Hormondrüsen, die Implantationsversuche mit HVL-Anteilen, die numerischen Untersuchungen im HVL sowie die immunochemischen und histochemischen Methoden erwähnt.

Dies ist der jetzige Stand der Untersuchungen, zitiert nach DOERR und ULE (1970):
Die Produktion von Somatotropin (STH) und Luteotropin (LTH) wird in den acidophilen Zellen vermutet.

Die cyanophilen Zellen produzieren Follikelstimulierendes Hormon (FSH), Thyreotropes Hormon (TSH) und Adrenocorticotropes Hormon (ACTH), wobei die Herkunft des letzteren aus den basophilen Zellen durchaus nicht unbestritten ist.

Nach Ansicht von BRISENO CASTREJON (1949) entsteht das ACTH in den acidophilen Zellen.
Entsprechend fanden STIGLIANI et al. (1955) in der Schwangerschaft ein Überwiegen der eosinophilen (acidophilen), in denen sie auch ACTH nachwiesen.
PEARSE (1953) hingegen fand eine Vergrößerung und verstärkte Granulation basophiler Zellen in der Schwangerschaft.

Die corticotrope Produktion in den basophilen wird sowohl von CASARINI und ROSSI (1952) als auch durch SANO (1956) bestätigt.

Entsprechende Ergebnisse brachten die Untersuchungen des HVL bei Morbus Cushing beziehungsweise Morbus Addison.

Zu einem Fortschritt bei der Untersuchung der inkretorischen Zellfunktionen führte die von McMANUS 1962 vorgeschlagene Färbung mit Schiffschem Reagenz nach Oxydierung mit Perjodsäure (PAS-Reaktion). Durch die Möglichkeit, mit dieser Reaktion Glukoproteine nachzuweisen, können die Produktionsstätten von TSH und Gonadotropinen von denen des zuckerfreien ACTH unterschieden werden. Da die genannten Hormone alle in der bei den üblichen Färbemethoden basophil dargestellten Zellgruppe entstehen, war eine Differenzierung zuvor nicht möglich.
Nach CASARINI und ROSSI (1952) kommt einem Viertel der basophilen, in deren Cytoplasma keine Glykoproteine enthalten sind, für die ACTH-Produktion in Frage. Die Hälfte aller basophilen soll gonadotrophe Funktionen erfüllen.
Daß den basophilen auch die TSH-Produktion zuzuschreiben ist, zeigen die experimentellen Untersuchungen von GIROUD und MARTINET (1952).
Eine Produktion von TSH und ACTH durch denselben Zelltyp ist nach KRACHT et al. (1952) unwahrscheinlich. In der basophil dargestellten Zellgruppe finden sich also funktionell unterschiedliche Zelltypen.

Zur richtigen Einschätzung der eigenen Meßwerte muß versucht werden, zu klären, in welcher Beziehung die hier offensichtlich erstmalig zu Untersuchungen der Hypophyse Verwendung findenden Massonsche Trichromfärbung zu den Färbeergebnissen der bisher für entsprechende Untersuchungen angewandten Methoden steht. Am ehesten sind andere dreifarbige Methoden wie die nach Mallory vergleichbar. Bei beiden lassen sich chromophile (eosinophile und basophile) von chromophoben (neutrophilen, weder acidophil noch cyanophil anfärbbaren) Zellen unterscheiden.

Bereits beim Vergleich der Mallory-Färbung mit der PAS-Methode ergaben sich Schwierigkeiten. Während sich nach PURVES und GRIESBACH (1957) die Zahlen der cyanophil anfärbbaren Zellen mit denen der PAS-positiven genau decken, erhielten CASARINI und ROSSI (1952) höhere Werte für die PAS-positiv anfärbbaren Zellen.
Die hier als basophil bezeichneten dürften jedoch den nach Mallory mit Anilinblau gefärbten entsprechen.

Leider ist es bei der hier gewählten Färbung nicht möglich, innerhalb der basophilen Gruppe funktionsbezogene Unterscheidungen zu treffen, wie sie durch die PAS-Färbung ermöglicht werden.

Die Produktion von STH wird relativ unbestritten in den eosinophilen Zellen vermutet.

Von großer Wichtigkeit im Rahmen dieser Untersuchung ist zudem die Frage, welche Rückschlüsse sich von der Größe des Kerns bzw. des Zytoplasmas auf den Aktivitätszustand der Zelle ziehen lassen.

MESS (1954) hält kernvariationsstatistische Erhebungen beispielsweise für geeignet, um durch Untersuchung von Zellen der Schilddrüse ein Bild von der ungefähren thyreotropen Aktivität zu erhalten. Nach Aktivierung von Schilddrüsen auf verschiedenen Wegen fand er Vergrößerungen der Kerndurchmesser zwischen 0,5 und 1 u.

In der Kerngröße wird auch von BOGUTH et al.(1951) sowie von KRACHT und SPAETHE (1953) ein Indikator für die Zellaktivität gesehen.

Nach LINZBACH (1955) ist eine konstante Kern-Plasma-Relation vielleicht nur für diejenigen differenzierten Zellen der Gruppe 3 des Cowdryschen Schemas zu erwarten, die unter bestimmten Verhältnissen noch zur Mitose befähigt sind. LINZBACH bezieht sich auf Untersuchungen der Kern-Plasma-Relation von Leberzellen. Bei der fetalen Leber wurden Relationen von 1:6, bei der Erwachsenenleber von 1:9-10 gefunden. Dieses Verhältnis beim Erwachsenen wurde auch in krankhaft kompensatorisch hypertrophen Zuständen der Leber mit 1:10 aufrechterhalten. Bei differenzierten postmitotischen Zellen wie denen des Herzmuskels dagegen verlief das Kernwachstum erheblich langsamer als das des Zytoplasmas. Die Kerngröße war hier nicht dem Volumen sondern einem linearen Maß der Muskelfaser wie Länge oder Radius proportional. In mehreren Fällen von Atrophie des Herzmuskels kam es sogar über das Maß einer relativen Kernvermehrung hinaus zu einer absoluten Kernvergrößerung. Die starke Basophilie der Kerne sprach dafür, daß es sich nicht um ein Kernödem, sondern um echtes Wachstum handelte. Daraus wurde geschlossen, daß der einmal erreichte Bestand an Kernsubstanzen von den Zellen unter abnormen Bedingungen, wie allgemeiner Atrophie, nicht nur beibehalten wird, sondern auch vermehrt werden kann.- Bei HILLER wird hingegen in bezug auf das experimentell erzeugte Leistungswachstum der Zellkerne von reversiblen Kernschwellungen gesprochen.

CASPERSEN und HOLMGREN (1934) zitieren GARNIER, der bereits 1899 die Ansicht vertrat, daß für Drüsengewebe eine parallel mit der sekretorischen Arbeit der Zellen verlaufende periodische Variation der Kerngröße existiere.

Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Kerngröße und Zellaktivität existieren in größerer Zahl. So finden wir bei HILLER eine Zusammenstellung experimenteller Ergebnisse über die Abhängigkeit der Zellkerne von

der Erregung der Zelle, erzwungener Ruhe, Schockzuständen, Hunger, Durst und Chemikalien. (Er spricht in diesem Zusammenhang von reversiblen Kernschwellungen).

LETTERER (1959) sagt zum Thema von Leistungswachstum und Zellteilung: "Für den ausgewachsenen Organismus scheint es die Regel zu sein, daß eine mitotische Zellteilung nur dann eintritt, wenn Zellen zugrunde gegangen sind und durch neue ersetzt werden. Gesteigerter Leistung der Zellen, welche die Vermehrung der lebenden Substanz erfordert, wird dagegen durch Volumenwachstum und amitotische Kernteilung entsprochen."

BARGMANN (1964) ist dagegen noch nicht bereit, diese Frage auch nur als teilweise geklärt zu betrachten: "Die Frage, welche Bedeutung dem rhythmischen Kernwachstum und der Amitose zukommt, ist ebenso ungeklärt wie diejenige nach ihrer Ursache."

2. Betrachtung der eigenen Meßwerte im Hinblick auf Zelleistung und Morphologie

Ausgangspunkt der Betrachtung sind die Mittelwerte der morphometrischen Daten innerhalb der Altersgruppen. Diese ermöglichen die Darstellung der morphologischen Entwicklung des HVL in Altersabhängigkeit. Als funktionelles Äquivalent ist die altersabhängig variierte Produktion von HVL-Hormonen zu betrachten. Sofern noch Ergebnisse über die Entwicklung der Hormonspiegel in Serum und Urin fehlen, oder keine Klarheit über deren Aussagewert besteht, erlaubt auch die Aktivität der peripheren Hormondrüsen, die von einer hypophysären Stimulation abhängig sind, wertvolle Rückschlüsse auf die inkretorische Leistung des HVL.

Die eosinophilen Zellen produzieren außerhalb von Schwangerschaft und Stillzeit in erster Linie STH. Dieses Hormon besitzt kein peripheres Vollzugsorgan im Sinne einer zu stimulierenden Hormondrüse. HUNTER und GREENWOOD (1964) sowie UNGER et al. (1965) ist jedoch eine Darstellung des Serumhormonspiegels in Altersabhängigkeit zu verdanken. Zudem sind Körperlänge und Gewicht (PRADER, 1957, BOYD, 1962) mittelbare Indikatoren für die STH-Wirksamkeit. PRADER beschreibt nach einem schnellen Wachstum in den ersten Lebensjahren ein verlangsamtes Wachstum zwischen dem vierten Lebensjahr und der beginnenden Pubertät. Dieses Lebensalter entspricht dem der in Gruppe II untersuchten 5-10jährigen. Hier fanden auch HUNTER und GREENWOOD einen vorübergehenden Rückgang der STH-Serumspiegel.

Dem stehen an zytometrischen Daten gegenüber:

- Ein kontinuierlicher Anstieg der Zytoplasmaflächen durch alle Altersgruppen,
- ein kontinuierlicher Anstieg der Kernflächen mit einem vorübergehenden Absinken in Gruppe II,
- ein Absinken der Kernplasmarelation in den Gruppen II und V.

Die weitgehendsten Übereinstimmungen zwischen Morphologie und Funktion zeigen sich bei der gemeinsamen Betrachtung von Serumhormonspiegel und Kernplasmarelation, die in der Altersentwicklung parallele Verlaufstendenzen zeigen.- Daß nicht die absolute Zellgröße die sekretorische Aktivität einer Hormonzelle entscheidend kennzeichnet, wird in der Gruppe der 60jährigen und älteren besonders deutlich. Dem Zytoplasmawachstum stehen ein Abfall der Kernplasmarelation (K/P-K) und der Somatotropinproduktion gegenüber. Das Absinken der K/P-K resultiert dabei aus einer Stagnation des Kernwachstums bei starker Wachstumstendenz des Zytoplasmas.

Die Funktionseinschränkung der eosinophilen läßt sich möglicherweise mit einer Verringerung der Kerninformation für das Zytoplasma erklären.

Bei der Beurteilung der basophilen Gruppe muß berücksichtigt werden, daß mit den morphologischen Meßwerten zumindest drei Zelltypen unterschiedlicher Funktion, die lediglich färberisch nicht differenzierbar waren, zusammengefaßt wurden. Zumindest ist nach KRACHT et al. (1952) die gemeinsame Produktion von TSH und ACTH in einem Zelltyp unwahrscheinlich. Auch spricht die Höhe der Standardabweichungen, die in allen Altersgruppen über denen der eosinophilen liegen, für die morphometrische Inhomogenität innerhalb der basophilen Zellgruppe.

In der Gruppe I, bei den Neugeborenen, dürften jedoch in erster Linie die TSH produzierenden Zellen die metrischen Ergebnisse bei den basophilen bestimmen. Dafür sprechen die Untersuchungen von DAIKOKU (1960), der am 20 mm langen Embryo basophile Zellen nachweisen konnte, deren spezielle Anfärbbarkeit auf TSH-Produktion schließen ließ. Am 12 cm langen Embryo konnte er allerdings auch schon Zellen mit vermutlich gonadotroper Produktion nachweisen. Dennoch lassen weitere Aspekte den Schluß zu, daß es die TSH-Produzenten sind, die in

erster Linie in Gruppe I die mittlere Kern- und Zytoplasmagröße bestimmen.

Die Neugeborenen sind noch mit mütterlichen Kortikoiden versorgt (TÄHKÄ, 1951). Die eigene ACTH-Produktion setzt erst im dritten Lebensmonat ein (ROTTER, 1949, DOHM et al., 1958, KASTIN et al. 1968). Die gonadotrope Produktion steigt erst bei den 5-10jährigen in Gruppe II in stärkerem Maße an (PEARSE, 1953, PRADER, 1957, FITSCHEN und CLAYTON, 1965).

Nun wäre es jedoch falsch, aus diesen Ergebnissen zu schließen, TSH und ACTH würden entsprechend den Ergebnissen in den Gruppen I und II in Zellen mit großer K/P-K gebildet, während in den Gruppen III und IV Zellen mit einer gonadotropen Funktion und einer kleineren K/P-K dominierten.- Variationsstatistisch ließen sich entsprechende Zellgruppen nicht nachweisen, und zudem konnten FITSCHEN und CLAYTON (1965) in der Altersgruppe V, im Menopausenharn, einen erhöhten Gonadotropinspiegel nachweisen.- In dieser Gruppe, bei den 60jährigen und älteren, werden aber große Kernplasmarelationen gefunden.

Eine Interpretation, ausgehend von der sekretorischen Aktivität der Zellen, wie sie auch bei den eosinophilen durchgeführt wurde, erscheint sinnvoller. Morphometrischer Parameter, in Relation zu den entsprechenden Serumhormonspiegeln betrachtet, ist wiederum die K/P-K. Diese liegt gleichbleibend hoch in den ersten beiden Altersgruppen, fällt dann zu der Gruppe der 20-30jährigen hin ab, um anschließend wieder zur ursprünglichen Höhe anzusteigen. Wie bereits ausgeführt, dürften die großen Kernplasmarelationen der basophilen in der Neugeborenengruppe in erster Linie auf die Aktivität TSH produzierender Zellen zurückzuführen sein.
Bei den 5-10jährigen in Gruppe II stehen relativ geringen Organgewichten der Inkretdrüsen (BOYD, 1962) hohe Serumhormonspiegel gegenüber.

Hieraus resultiert die Notwendigkeit einer hohen sekretorischen Aktivität der Einzelzellen. Entsprechend finden wir bei den basophilen in Gruppe II auch große Kernplasmarelationen.
Zu den Gruppen III und IV hin, dem mittleren Lebensalter, sinkt der ACTH-Spiegel leicht ab (BINOUX, 1965), während ODELL et al. (1967) für das TSH gleichbleibend hohe Werte fanden.

Die K/P-K der basophilen ist hingegen stark erniedrigt. In der ausgewachsenen Adenohypophyse mit einem Gewichtsmaximum in Gruppe III ist also eine geringere sekretorische Aktivität der Einzelzellen notwendig, um einen gleichbleibend hohen, im Falle der Gonadotropine sogar erhöhten Serumhormonspiegel (FITSCHEN und CLAYTON, 1965) zu garantieren.

Während in den Gruppen III und IV die morphologischen Verhältnisse im HVL annähernd konstant bleiben, zeigen sich zur Gruppe der 60jährigen und älteren hin starke Veränderungen, die sowohl die Morphologie als auch die inkretorischen Funktionen betreffen. Der Anstieg der K/P-K der basophilen geht einher mit einer gesteigerten Produktion von ACTH, TSH und Gonadotropinen (APOSTOLAKIS und LORAINE, 1960, ODELL, 1965, KELLER, 1970).

Zugleich werden verringerte oder bei abnehmender Metabolitkonzentration gleiche Werte (LEMARCHAND-BERAUD und VANNOTTI, 1969) für Sexual-, NNR- und Schilddrüsenhormone gefunden.

Es liegt somit nahe, in dem Anwachsen der K/P-K der basophilen und dem damit verbindenen Produktionsanstieg für TSH, ACTH und Gonadotropine die Reaktion auf die verringerte feed-back-Hemmung durch periphere Hormone zu sehen.

Zur Erreichung der nachgewiesenen hohen Serumhormonspiegel ist eine starke sekretorische Leistung der Einzelzellen notwendig, da bei gleichbleibendem (ERDHEIM und STUMME, 1909) oder leicht absinkendem Hypophysengewicht

(SIMMONDS, 1914), wie in Teil II nachgewiesen,die Volumenrelation Adeno-/Neurohypophyse abnimmt und zudem die Bindegewebsanteile in der Altershypophyse zunehmen (STIGLIANI et al., 1959). Wenn außerdem noch das Volumen der Einzelzellen im Alter ansteigt, so bleibt nur der Schluß übrig, daß in Gruppe V eine verringerte Anzahl von vergrößerten Zellen mit großer Kernplasmarelation eine erhöhte Hormonproduktion bewirkt. Dies ist nur durch eine verstärkte inkretorische Aktivität der basophilen Einzelzellen möglich.

Über die chromophoben Zellen wird bei AMMON und DIRSCHERL (1960) zusammenfassend berichtet:

"Die chromophoben Zellen werden als inaktive Ruhezellen oder als Übergangsstadien, vielleicht auch als histogenetische Reserve für eine Ergänzung der chromophilen Elemente aufgefaßt."
Ein chromophobes Adenom der Hypophyse hat daher durch die Verdrängung der chromophilen Elemente in erster Linie inkretorische Ausfallerscheinungen zur Folge. Lediglich vereinzelt wurde, wie von PURVES und GRIESBACH (1957),den neutrophilen (chromophoben) Zellen eine sekretorische Leistung zugebilligt. Ein Vergleich der morphometrischen Daten mit einer sekretorischen Leistung kann also nicht, in Analogie zu den übrigen Zelltypen, Ausgangspunkt der Untersuchung sein.

Die morphometrischen Werte lassen auch bei den neutrophilen eine kontinuierliche Zunahme der Kern- und Zytoplasmafläche in Altersabhängigkeit erkennen.- Hier bestehen Differenzen zu den mit anderer Methodik gewonnenen Ergebnissen von HARTL und FISCHER (1955), die im Alter bei den chromophoben verringerte Zellvolumina fanden.

Die eigenen morphometrischen Untersuchungen ergaben, daß die chromophoben Zellen die chromophilen an Größe übertreffen. Die Schwankungen der Meßwerte in den Alters-

gruppen, speziell die der K/P-K, lassen an einer völligen Funktionslosigkeit dieses Zelltyps zweifeln. Auch in den Einzelfällen fallen hohe Standardabweichungen auf.

Die Höhe der Standardabweichungen in den Einzelfällen ist ein Maß für die morphometrische Inhomogenität eines färberisch einheitlich dargestellten Zellkollektivs.

Während wir in der eosinophilen Zellgruppe außerhalb von Schwangerschaft und Laktation nur einen dominierenden funktionellen Zelltyp zu erwarten haben, liegen bei den basophilen zumindest drei Zelltypen mit unterschiedlicher Hormonproduktion vor. Die Unterschiedlichkeit der Funktion drückt sich auch in einer morphometrischen Differenziertheit des Zellmaterials aus, die sich in hohen Standardabweichungen bei den basophilen niederschlägt. In allen Altersgruppen liegen diese höher als die prozentualen Abweichungen bei den eosinophilen Zellen. In diesem Zusammenhang sind die Ergebnisse bei den neutrophilen besonders interessant. Die Standardabweichungen bei den Einzelfällen liegen zwischen den Werten der beiden anderen Zelltypen, wobei sie den hohen Abweichungen der basophilen nahekommen.

Dieses Ergebnis deutet also auf das Vorhandensein morphologisch unterschiedlichen Zellmaterials bei den neutrophilen hin. Es bietet sich an, die bei AMMON und DIRSCHERL (1960) geäußerte Meinung aufzugreifen, die chromophoben seien als histogenetische Reserve zur Ergänzung chromophiler Elemente aufzufassen.- Bewiesen werden kann diese Theorie hier jedoch keinesfalls. Wenn morphologisch vorgeprägte Zelltypen vorhanden sind, denen lediglich noch die spezifischen Granulationen fehlen, so entsprechen sie sicherlich noch nicht direkt den späteren chromophilen Zellen. Zwar liegt die K/P-K zwischen den Werten bei den basophilen und eosinophilen, wir finden jedoch bei den chromophoben die absolut größten Mittelwerte der Kern- und Zytoplasmaflächen.

VIII. Kurze Zusammenfassung

An 25 menschlichen Hypophysen aus 5 Altersgruppen wurden drei durch die Massonsche Trichromfärbung unterscheidbare Zelltypen mikroplanimetrisch untersucht.
Pro Organ wurden zumindest 120 Zellen gezeichnet und planimetriert.
Aus Kern- und Zytoplasmaflächen wurde die Kernplasmarelation (K/P-K) berechnet.
Zusätzlich wurde an 16 der 25 Hypophysen nach Messung des Organgewichts mit einer planimetrischen Methode die Volumenrelation Adeno-/Neurohypophyse (A/N) bestimmt.
Die metrischen Ergebnisse wurden in ihrer Beziehung zum Alter betrachtet und mit den Serumspiegeln der Hormone der Adenohypophyse, soweit in ihrer altersbezogenen Entwicklung bekannt, korreliert.

1. Die wichtigsten Ergebnisse

Kerne wie Zytoplasma aller Zelltypen zeigen einen Flächenzuwachs in Altersabhängigkeit, der prozentual für die basophilen Zellen am höchsten, für die eosinophilen am niedrigsten liegt.

Die Kernplasmarelation entwickelt sich nicht im Sinne eines kontinuierlichen Anstiegs oder Abfalls mit zunehmendem Alter. Sie erscheint hingegen besonders zur morphologischen Charakterisierung der einzelnen Zelltypen geeignet.

Das Maximum des Hypophysengewichts wird bereits im Alter zwischen 20 und 30 Jahren erreicht und ändert sich danach nur geringfügig.

Die Volumenrelation A/N nimmt mit zunehmendem Alter zuungunsten der Adenohypophyse ab.

Im Anwachsen der Kern- und Zytoplasmagröße liegt offensichtlich eine funktionsunabhängige Grundtendenz der Hypophysenentwicklung.

Die K/P-K ändert sich hingegen in erster Linie in Abhängigkeit vom Aktivitätszustand der Zelle.

Gute Übereinstimmungen zwischen den morphometrischen Werten und den entsprechenden Serumhormonspiegeln sind nachweisbar, sofern man die eosinophilen Zellen als Produzenten von STH, die basophilen als Produktionsstätten von TSH, ACTH und Gonadotropinen betrachtet.

Die chromophoben Zellen, zumeist als Vorstufen der chromophilen Elemente betrachtet, entsprechen zytometrisch keinesfalls den chromophilen Zelltypen der entsprechenden Organe.
Die Entwicklung der K/P-K sowie die Standardabweichungen sprechen jedoch gegen eine völlige Funktionslosigkeit dieser färberisch nachgewiesenen Zellgruppe.

Besonders deutlich werden die Beziehungen zwischen Funktion und Form in der Altersgruppe der 60jährigen und älteren.
Hier ist durch den Funktionsrückgang der peripheren Hormondrüsen die feed-back-Hemmung der basophilen Hypophysenzellen vermindert.
Zusätzlich haben die Anteile der Adenohypophyse am Gesamtorgan im Alter abgenommen, wobei zugleich eine Vermehrung der Bindegewebsanteile nachweisbar ist.
Somit ist eine erhöhte Aktivität der Einzelzellen notwendig, um bei einer Verringerung der inkretorisch wirksamen Gewebsanteile die gleichbleibend hohen oder sogar erhöhten Serumhormonspiegel aufrechtzuerhalten.
Entsprechend finden wir in dieser Altersgruppe einen Anstieg der K/P-K der basophilen.

2. Kritische Schlußbetrachtung

Im Rahmen dieser Arbeit wurden histometrische, an Adenohypophysen gewonnene Werte, in Relation zu Alter und Funktionszustand der Organe betrachtet.
Die hier gewählte Einteilung in Altersgruppen hat sich zur Beschreibung wichtiger Phasen der Organentwicklung als günstig erwiesen.
Deutlich wird auf die Bedeutung der Kernplasmarelation als Indikator für Altersentwicklung, Funktionstyp und Aktivitätszustand der Hypophysenzellen hingewiesen.

Die Methode zur Untersuchung der Volumenrelation Adeno-/Neurohypophyse erbrachte nicht die gewünschte Genauigkeit der Ergebnisse. Eine Verbesserung der Methodik für spätere ähnliche Untersuchungen erscheint wünschenswert.
Nachdem erwiesen ist, welche Möglichkeiten in der Korrelation zytometrischer Ergebnisse mit den Organgewichten und Serumhormonspiegeln liegen, können weitere Fortschritte durch verbesserte Färbemethoden bzw. mit Hilfe der Immunologie erzielt werden. Die Zielsetzung liegt in einer weitergehenden Aufschlüsselung der Zelltypen unterschiedlicher Funktion des Hypophysenvorderlappens.

Wie bereits erwähnt, ist diese Untersuchung Teil einer Teamarbeit, in der auch Schilddrüsen und Nebennieren parallelen Untersuchungsgängen unterzogen wurden. Eine Reihe der in Teil VIII.1 zusammengefaßten Ergebnisse konnten erst bei einer korrelativen Betrachtung der in Wechselwirkung zueinander stehenden Hormonorgane gesichert werden.
Im Rahmen dieser Einzeluntersuchung konnte nur in einigen Fällen auf morphometrisch nachweisbare Beziehungen zu anderen inkretorisch aktiven Organen hingewiesen werden.

Erklärungsversuche extremer morphologischer Ergebnisse in den Einzelfällen müssen zu diesem Zeitpunkt unterbleiben. Eine zu diesem Zweck ausreichende statistische Basis ist noch nicht gegeben; zudem steht die Korrelationsanalyse klinischer Daten und morphologischer Werte noch aus.

Auch im Rahmen der Grundkonzeption dieser Untersuchungsreihe, in der die morphologische Entwicklung endokriner Organe in Altersabhängigkeit betrachtet wird, sind durchaus noch weiterführende Ergebnisse zu erwarten, weiterführend in dem bereits eingangs angesprochenen Problemkreis der Morphologie, "Funktion und Form".

IX. Literaturverzeichnis

AMBROSIUS, H. — Über die Genauigkeit und zeitliche Rentabilität von Zellkern-Meßmethoden. Mikroskopie, 8, 95-102 (1953)

AMMON, R. und W. DIRSCHERL — Fermente, Hormone, Vitamine. II Stuttgart, 527,548,647 (1960)

APOSTOLAKIS, M.D. and J.A.LORAINE — Renal clearence of pituitary gonadotropins in postmenopausal women. J.clin.Endocrin., 20, II, 1437-1444 (1960)

ATTARDI, G. — Über neue, rasch auszuführende Verfahren für Zellgrößenmessungen. Acta anat., 18, 177-194 (1953)

BARGMANN, W. — Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. 5. Aufl., Thieme Verlag, Stuttgart (1964)

BOYD, E. — in: ALTMANN and DITTMER, Growth including reproduction and morphological development. Biological Handbooks, Federation of American Societies for Experimental Biology, Washington, 364 (1962)

BOGUTH, W., H. LANGENDORFF und E.TONNUTTI — Zellgröße als Indikator der Funktionsbeziehung Hypophyse-Nebennierenrinde. Physiologische Anpassungsreaktion und toxische Läsion des Rindenvorgangs durch Diphterietoxin. Med. Welt, 20, 408-414 (1951)

BRISENO CASTREJON,B. Gac.med.mex. 84, 139 (1954) in: AMMON,R. und W.DIRSCHERL, Fermente, Hormone, Vitamine. II, 647 (1960)

BUCHER, O. Karyometrische Untersuchungen an menschlichen Nieren sowie einige Bemerkungen über Kernmessungen an Nieren. Z.mikr.-anat.Forsch., 65, 180-199 (1959)

BINOUX, M., F.GIRARD et P.MOZZICONACCI Variation de l'activité corticotrop et du cortisol plasmatiques au cours du nycthême et sous l'influence de la métopirone et de l'ACTH. Ann.Pediat. (Paris), 12, 466-474 (1965)

CASARINI, A. und N.ROSSI Cytologische Untersuchungen über den gonadotropen und den corticotropen Anteil des Hypophysenvorderlappens. Verh. Dtsch. Ges. Path., 36, 192-202 (1952)

DAIKOKU, S. Studies on the human foetal pituitary. I. Quantitativ observations. II. On the form and histological development, especially that of the anterior pituitary. Ber. allg. und spez. Path., 45, 241-242 (1960)

DIEFFENBACH, H. und K.FEDERLIN Vergleichende Kernmessungen an lebensfrischen und verschieden fixierten Leberzellen. Frankf.Z.Path., 66, 16-23 (1955)

DOHM, G., W.ROSS und K.WIDOK
Die Nebenniere der Feten und der Neugeborenen.
Beitr.path.Anat., 119, 177-190 (1958)

DOERR, W. und G.UHLE
Spezielle pathologische Anatomie des Menschen. III, 4-9 (1970)

ERDHEIM, J. und E.STUMME
Über die Schwangerschaftsveränderungen der Hypophyse.
Ziegl.Beitr.path.Anat., 46, 17 (1909)

FABER, H.v. und K.DITTRICH
Karyometrie mit Hilfe des Teilchengrößenanalysators am Beispiel der Schilddrüse.
Zeiss-Mitt. (1964)

FEDERLIN, K. und E.KÖSTER
Der Einfluß der verschiedenen Fixierungsmittel auf die Kerngröße.
Frankf.Z.Path., 65, 493-502 (1954)

FISCHER, J. und G.INKE
Nomogramme zur Berechnung des Kernvolumens.
Acta morph-hung., 7, 141-166 (1956)

FITSCHEN, W. and B.E.CLAYTON
Urinary excretion of gonadotrophins with particular reference to children.
Arch. Dis. Childh., 40, 16-26 (1965)

GARNIER, C.
Contributions à l'étude de la structure et du fonctionnement des cellules glandulaires séreuses.
Nancy (1899) zitiert nach:
CASPERSSON, T. und H. HOLMGREN
Variationen der Kerngröße während der verschiedenen Phasen der Lebensarbeit.
Anat.Anz., 79, 53-59 (1934)

GIROUD, A. — Actio des implants des cellules basophiles de l'hypophyse de porc sur la thyroide. Arch.d'Anat., 34, 207-210 (1952)

GOERTTLER, K. — Funktion und Form. Dtsch.med.Wschr., 21, 906 (1958)

HAMMAR, F.A. — Methode, die Menge der Rinde und der Rindenzone sowie die Größe und Anzahl der Hassallschen Körperchen zahlenmäßig festzustellen. Z.ang.Anat. und Kon., 1, 311-396 (1914)

HARTL, F. und C.FISCHER — Morphologische Veränderungen an der Adenohypophyse des Menschen und ihre Beziehungen zu Lebensalter, Geschlecht und Konstitution. Z.Altersforschung, VIII, 4, 301-308 (1955)

HAUG, H. — Bedeutung und Grenzen der quantitativen Meßmethoden in der Histologie. Med. Grundlagenforsch., 4, 299-344 (1962)

HERTWIG, R. — Über die Korrelationen von Zell- und Kerngröße. Biol.Zbl., 18, 49 (1903)

HERTWIG, G. — Der Einfluß der Fixierung auf das Kern- und Zellvolumen. Z.mikr.-anat.Forsch., 23, 161-240 (1931)

HILLER, G. — Theoretische und methodische Grundlagen der Kernmessung. Z.mikr.-anat.Forsch., 72, 313-343 (1965)

HUNTER, W.M. and F.C.GREENWOOD — A radioimmunoelectrophoretic assay for humen growth hormone. Bioch.J., 91, 43-55 (1965)

INKE, G. K.TOTH and J.FISCHER — On methodological problems of nuclear variation statistics VII. A slide-rule for fascilitation of karyometric calculations. Z.mikr.-anat.Forsch., 67, 104-120 (1910)

JACOBJ, W. — Über das rhythmische Wachstum der Zellen durch Verdopplung ihres Volumens. Roux'Arch.Entw.mechan., 106, 124-192 (1925)

KASTIN, A.J., G.GENNSER, A.ARIMURA, M.C.MILLER and A.V.SCHALLY — Melanocyte-stimulating and corticotrophic activities in human foetal pituitary glands. Acta Endocr., 58, 6-10 (1968)

KELLER, P.J. — Immunochemical LH estimation in young and postmenopausal women. Acta Endocr., 141, 105-109 (1970)

KRACHT, J. — Über Wechselbeziehungen zwischen Nebennierenrinde und Schilddrüse im Tierexperiment. Verh.Dtsch.Ges.Path., 36, 202-207 (1952)

KRACHT, J. und M.SPAETHE — Über Wechselbeziehungen zwischen Schilddrüse und Nebennierenrinde. Virchows Arch., 324, 83-109 (1953)

LEMARCHAND-BERAUD, Th. and A.VANNOTTI — Relationship between blood thyreotropin leval, protein bound iodine and free thyroxine concentration in man under normal physiological conditions. Acta Endocr., 60, 315-326 (1969)

LETTERER, E. — Allgemeine Pathologie. Thieme Verlag, Stuttgart, 79, 520 (1959)

LINZBACH, A.J. — Quantitative Biologie und Morphologie des Wachstums einschließlich Hypertrophie und Riesenzellen. Handbuch der allgemeinen Pathologie, 6, I, 208-212 (1955)

McMANUS, J.F. — The effect of various solvents and other conditions on periodate oxidation of carbohydrates in the PAS reaction. An.Histochim., 7, 57-59 (1962)

MESS, B. — Kernvolumina der Schilddrüse als Maßstab für die thyreotrope Aktivität des Hypophysenvorderlappens. Acta morphol. (Budapest), 4, 515-523 (1954)

MERRIAM, R.W. — Critique of karyometric methods. Z.wiss.Mikr., 62, 401-411 (1954/1955)

NEUMANN, K. — Die Morphokinetik der Schilddrüse. Studie über die akuten Veränderungen im Bau eines Organs in Abhängigkeit von seiner Leistung. Stuttgart (1963)

ODELL, W.D., J.F.WILBER and W.E.PAUL
Radioimmunoassay of human thyreotropin in serum.
Metabilism, 14, 465-467 (1967)

PEARSE, A.G.E.
Cytological and cytochemical investigations of the foetal and adult hypophysis in various physiological and pathological states.
J. of Path., 65, 335-370 (1953)

PRADER, A.
Wachstum und Entwicklung; in: LABHARD, A., Klinik der inneren Sekretion.
Springer Verlag, 20-70 (1957)

PUFF, A.
Methode zur planimetrischen Kernvolumenbestimmung an uneinheitlichem Kernmaterial.
Z.wiss.Mikr., 61, 210-212 (1952/1953)

PURVES, H.D. and W.E.GRIESBACH
A study of the cytologie of the adenohypophysis of the dog.
J.Endocrin., Oxford, 14, 361-370 (1957)

ROMEIS, B.
Mikroskopische Technik.
Leibniz Verlag, München, 15. Aufl., 347, 510-514 (1948)

ROTTER, W.
Die Entwicklung der fetalen und kindlichen Nebennierenrinde.
Virchows Arch., 316, 590-618 (1949)

SANO, M.
Cellular changes in the anterior pituitary of the mouse following pituitrin-injection.
Okajimas fol.anat.jap., 29, 247-277 (1956)

SIMMONDS — Zur Pathologie der Hypophysis. Verh.Dtsch.Path.Ges., 17 (1914) bei R.RÖSSLE: Wachstum und Altern. Zur Physiologie und Pathologie der postfetalen Entwicklung. Verlag J.F.Bergmann, München, 103 (1923)

STIGLIANI, R., P.MARCHI e G.TREVES — Sul contenuto ormonico dell cellule acidofile ipofisarie, in particulare dell' ipofisi gravidica. Arch. "De Vecchi" (Firenze), 23, 391-455 (1955)

STIGLIANI, R., G.TREVERS e G.INDELLI — Ricerche sistematiche sulla citologia e la citochimica dell' ipofisi senile. Arch. "De Vecchi" Anat.pat., 29, 1-81 (1959)

TÄHKÄ, H. — On the weight and the structure of the adrenal glands and the factors affecting them, in children of 0-2 years. Acta paediatr. (Stockholm), 40, 81, 95 (1951)

UNGER, H. — Fasting levels of growth hormone in men and women. Nature, 205, 804-805 (1965)

VOSS, H. — Die Volumenbestimmung kugelförmiger Kerne mit der indirekten oder Planimetriermethode. Anat. Anzeiger, 98, 40-46 (1951/1952)

WERMEL, E.M. und W.W.PORTUGALOW
Studien über Zellgröße und Zellwachstum. XII. Mitteilung über den Nachweis des rhythmischen Zellwachstums. Z.Zellforsch. 22, 185-195 (1935)

WÜSTENFELD, E.
Experimentelle Beiträge zur Frage der Volumenveränderungen und Eindringdauer in der histologischen Technik. Z.wiss.Mikr., 63, 193-209 (1956/1958)

Es ist mir eine angenehme Pflicht meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. H.-G. Schiemer für die Überlassung des Themas und die Vielzahl der Anregungen zu danken.

Zudem bin ich dem ehemaligen Leiter des Pathologischen Instituts des Klinikums Westend der Freien Universität Berlin, Herrn Prof. Dr. V. Becker für die Möglichkeit der Arbeit im Institut sowie allen Mitarbeitern für ihre Unterstützung zu Dank verpflichtet.

Ferner danke ich allen Hochschullehrern, die meinen Studiengang begleitet haben, für Ausbildung und vielfältige Hinweise, die mir das wissenschaftliche Arbeiten ermöglichten.

Lebenslauf

Am 21.7.1945 wurde ich in Dewitz, Kreis Osterburg, geboren. Meine Eltern sind der Arzt Dr. Otto Forstreuter und die Handelsoberlehrerin Ursula Forstreuter geb. Buchhorn. Nacheinander habe ich Schulen in Dewitz, Stendal, Lüneburg und Lüchow besucht. Ostern 1965 machte ich in Lüchow das Abitur.

Im darauffolgenden Jahr leistete ich einen verkürzten Wehrdienst bei der Bundeswehr.

Mit dem Sommersemester 1966 begann mein Medizinstudium an der Freien Universität Berlin, wo ich 1967 das Vorphysikum, 1968 das Physikum und im Februar 1972 das Staatsexamen bestand.

Im Sommersemester 1969 begann meine Arbeit als Doktorand bei Herrn Prof. Dr. H.-G. Schiemer, Pathologie Westend.

B. Ladewig · Dissertationsdruck · 1 Berlin 12 · Pestalozzistr. 105 · Tel. 318885